

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Psiquiatría**



**EL TRASTORNO DELIRANTE CRÓNICO:  
HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS Y NUEVAS  
TERAPÉUTICAS.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Carlos Mur de Vía**

Bajo la dirección del doctor

Filiberto Fuentenebro de Diego

**Madrid, 2010**

- ISBN: 978-84-693-2394-6

**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**



## **TESIS DOCTORAL**

**D. Carlos Mur de VÍu**

**“EL TRASTORNO DELIRANTE CRÓNICO:  
HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS Y NUEVAS  
TERAPÉUTICAS”**

**Director: Prof. Dr. D. Filiberto Fuentenebro de Diego**



## AGRADECIMIENTOS

Aunque parezca demasiado tópico comenzar un trabajo de estas características con unas líneas de eterno agradecimiento a un sinfín de personas, es de justicia comenzar con ello, porque los caminos más tortuosos de la vida nunca se recorren solos.

Me gustaría comenzar con un cálido agradecimiento a aquellas personas que fueron cruciales en mi temprana formación científica y humanista, en especial a Don Vicente Polo Maragoto, inigualable profesor de Filosofía.

Asimismo, querría agradecer a los compañeros y amigos de toda una carrera su apoyo y sus ironías, puesto que hicieron tan larga experiencia más llevadera. No puedo continuar sin un recuerdo cariñoso de mis maestros en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, en especial de Don René Sarrat, Dña. Gertrudis Juste, Don Manuel González, Don Héctor Vallés, Don Ricardo Saíñz Samitier, Don José Bueno y Don Vicente Calatayud Maldonado.

Evidentemente, es esencial mencionar a mis primeros ejemplos en el campo de la Psiquiatría: Don Antonio Seva, Don Federico Dourdil y Don Antonio Lobo.

Seguidamente no puedo olvidar a aquellos compañeros con quienes me formé, en especial Natalia Neira, y de quienes me formé, como la Dra. Berta Ríos, el Dr. José García-Noblejas, el Dr. Javier Guindeo, el Dr. Juan Ruiz, el Dr. Antonio Pérez Urdániz, la Dra. Teresa Suárez, el Prof. José Luis Ayuso o el Prof. JJ. López Ibor.

Por supuesto, eterno agradecimiento al Dr. Jack Gorman, al Dr. Martin Drooker y a la Dra. Mary Ann Cohen del Mount Sinai Hospital de Nueva York, con quienes verifiqué aquello de “hay muchos mundos, y todos están en éste...”

Quisiera agradecer la comprensión y el apoyo de quienes me brindaron las primeras oportunidades como especialista, en particular en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Siempre me sentiré en deuda, en especial con el Prof. José Luis González de Rivera y el Dr. Javier Quintero Gutiérrez del Álamo. También al Dr. Javier de Burgos, quien me enseñó la cara culta y elegante de la Psiquiatría, y al Dr. Agustín Larrazábal, infatigable servidor de la psiquiatría guipuzcoana.

Y quería dejar lo más importante para el final... Mi más sincero aprecio para el Prof. Filiberto Fuentenebro, guía en mi suficiencia investigadora y en la presente tesis, así como al Dr. Alberto Fernández por su corrección. Debo reconocer el aliento de mis hermanos, tíos y primos, de amigos y amigas, pero en especial de Rosa Elena, Belén y Laura. En etapas distintas, su cariño y apoyo fueron el combustible para llegar a meta.

Y, ante todo, y sobre todo, a mis padres.

---

## ÍNDICE

---

|   |    |
|---|----|
| 1. Introducción .....   | 8  |
| 2. Evolución histórica del término “delirio” .....                            | 10 |
| 3. Análisis histórico- conceptual del delirio en los siglos XVIII y XIX ..... | 13 |
| 4. Análisis histórico-conceptual del delirio en el s. XX...                   | 24 |
| 5. Evolución del término “paranoia” .....                                     | 33 |
| 6. Epidemiología .....  | 37 |
| 7. Etiología del trastorno delirante crónico .....                            | 38 |
| 7.1. Hipótesis orgánicas: Ideas delirantes en enfermedades médicas .....      | 39 |
| 7.1.1. Enfermedades neurológicas .....  | 41 |
| 7.1.2. Enfermedades metabólicas .....   | 48 |
| 7.1.3. Alteraciones hormonales.....   | 50 |
| 7.1.4. Enfermedades autoinmunes .....   | 51 |
| 7.2. Hipótesis genéticas del trastorno delirante crónico.....                 | 53 |
| 7.2.1. Hipótesis dopaminérgica .....  | 54 |
| 7.2.2. Hipótesis inmunogenética.....  | 57 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 7.3.   | Hipótesis psicodinámicas del trastorno delirante                                 | 61 |
| 7.3.1. | Contribuciones de Freud .....  | 61 |
| 7.3.2. | Contribuciones post- freudianas.....   | 62 |
| 7.3.3. | La “pseudocomunidad paranoide” de Norman<br>Cameron.....                         | 64 |
| 7.3.4. | Aportaciones de Jacques Lacan.....   | 65 |
| 7.4.   | El “paso previo”: el Trastorno Paranoide de la<br>Personalidad.....              | 70 |
| 7.4.1. | Formulaciones conceptuales modernas del<br>Trastorno Paranoide.....              | 71 |
| 7.4.2. | Desarrollo patogénico del Trastorno Paranoide<br>de la Personalidad.....         | 75 |
| 7.5.   | Nuevas teorías etiológicas de la paranoia.....                                   | 79 |
| 7.5.1. | Desórdenes del “sentido de unidad” en los<br>Síndromes de Capgras y Fregoli..... | 79 |
| 7.5.2. | Los fenómenos de reduplicación.....  | 82 |
| 7.5.3. | El neuroticismo como base.....   | 85 |
| 7.5.4. | La paranoia como inestabilidad de la<br>autoestima .....                         | 86 |
| 7.5.5. | La paranoia como cambios en la percepción<br>de las emociones.....               | 88 |
| 8.     | Manifestaciones clínicas   |    |
| 8.1.   | El razonamiento delirante paranoico.....   | 89 |
| 8.2.   | Las formas y la temática delirante.....  | 91 |
| 8.2.1. | Delirios de reivindicación .....   | 91 |
| 8.2.2. | Delirios pasionales: síndrome de Clérambault<br>y síndrome de Otelo .....        | 95 |

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 8.2.3. | Delirio de interpretación de Sérieux y Capgras.....  | 99  |
| 8.2.4. | Delirio sensitivo de relación .....  | 101 |
| 8.2.5. | Delirio somático de parasitosis.....   | 102 |
| 9.     | Tratamiento.....   | 106 |
| 9.1.   | Tratamiento farmacológico.....   | 106 |
| 9.1.1. | Pimozida.....  | 108 |
| 9.1.2. | Butirofenonas.....   | 110 |
| 9.1.3. | Fenotiazinas.....  | 111 |
| 9.1.4. | Formas depot.....  | 112 |
| 9.1.5. | Risperidona.....   | 114 |
| 9.1.6. | Olanzapina.....  | 115 |
| 9.1.7. | Clozapina.....   | 117 |
| 9.1.8. | Quetiapina.....  | 120 |
| 9.1.9. | Amisulpride.....   | 122 |
| 9.2.   | Tratamiento psicoterapéutico.....  | 124 |
| 9.2.1. | Psicoterapia cognitivo- conductual.....  | 127 |
| 9.2.2. | Psicoterapia de exposición individual...   | 135 |
| 10.    | Estudio observacional naturalístico: comparación del uso de la pimozida vs polifarmacia en el trastorno delirante crónico..... | 137 |
| 10.1.  | Introducción.....  | 137 |
| 10.2.  | Justificación e hipótesis.....   | 139 |
| 10.3.  | Objetivos del estudio.....   | 141 |
| 10.4.  | Métodos.....   | 141 |
| 10.5.  | Variables e instrumentación.....   | 143 |
| 10.6.  | Aspectos éticos.....   | 144 |

|                |                                      |            |
|----------------|--------------------------------------|------------|
| <b>10.7.</b>   | <b>Análisis de resultados.....</b>   | <b>145</b> |
| <b>10.7.1.</b> | <b>Datos demográficos.....</b>       | <b>145</b> |
| <b>10.7.2.</b> | <b>Cambios metabólicos.....</b>      | <b>149</b> |
| <b>10.7.3.</b> | <b>Efectos extrapiramidales.....</b> | <b>150</b> |
| <b>10.7.4.</b> | <b>Dosis utilizadas.....</b>         | <b>151</b> |
| <b>10.7.5.</b> | <b>Recuperación clínica.....</b>     | <b>152</b> |
| <br>           |                                      |            |
| <b>10.8.</b>   | <b>Discusión.....</b>                | <b>163</b> |
| <br>           |                                      |            |
| <b>11.</b>     | <b>Conclusiones.....</b>             | <b>170</b> |
| <br>           |                                      |            |
| <b>12.</b>     | <b>Bibliografía.....</b>             | <b>173</b> |



---

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Lo que en la actualidad denominamos “Trastorno por ideas delirantes persistentes” (CIE-10) o simplemente “Trastorno delirante crónico” (DSM-IV) ha representado uno de los problemas nosológicos y nosotáxicos más importantes de la Historia de la Psiquiatría. Todavía en nuestros días, las conceptualizaciones excesivamente elementales que realizan las citadas clasificaciones sobre el trastorno resultan insatisfactorias y empobrecedoras de la riqueza psicopatológica que estos trastornos poseen.<sup>1</sup> Asimismo, también resultan insuficientes muchas de las explicaciones etiopatogénicas de este trastorno, siendo el objetivo del presente trabajo esclarecer varias de esas hipótesis y comprobar sus posibles aplicaciones terapéuticas.

Etimológicamente, el término *paranoia* proviene del griego *pará* (al lado, contra) y *noús* (espíritu) y hace referencia a enfermedad o locura, en términos generales. Dicho vocablo estaba, en su origen, desprovisto del sentido específico que en la actualidad posee. Este vocablo comienza a ser utilizado de forma más precisa por Boissier de Sauvages (1768) y por Heinroth (1818) al designar con él un grupo de trastornos en los que el delirio afecta de forma parcial al psiquismo, cursando con exaltación de un grupo de ideas fijas “*manteniendo el paciente la capacidad para razonar con lógica y acierto en otros asuntos*”.<sup>2</sup> Por tanto, el centro absoluto de dicha enfermedad, sobre el que gira su evolución y pronóstico, es el delirio, sin otros síntomas reseñables.

El delirio ha sido, y es, un elemento clave en muchísimos más trastornos psiquiátricos y de muchos somáticos. Tanto es así que el término “delirio” (*Wahn, delusion, delirare*) fue considerado mucho tiempo sinónimo de “locura”... Es innegable que la presencia de síntomas de delirio se sigue interpretando como un marcador de gravedad en muchos trastornos psiquiátricos, siendo imprescindible su concurso como criterio diagnóstico en patologías diversas.

Comprender la semántica y su desarrollo conceptual nos lleva a una descripción más científica de las patologías psiquiátricas claves.<sup>3</sup> Asimismo, conocer la etiopatogenia de los delirios es esencial para un buen diagnóstico y tratamiento, desde cualquier perspectiva. Curiosamente, otros elementos psicopatológicos han recibido explicaciones más concluyentes desde el punto de vista de la Neurociencia moderna; todavía no existe una explicación enteramente biologicista que explique la patogénesis de la experiencia delirante, especialmente encuadrada en trastornos en los cuales sea el contenido “único”<sup>4</sup>. Dicho contenido puede determinar los trastornos delirantes más comunes en nuestro medio (de índole paranoide) o delirios más bizarros, como los que corresponden en ocasiones a personas de distintas culturas. En este sentido, la frontera entre los llamados “síndromes asociados a la cultura” y la psicosis de algunos enfermos es débil, pudiéndose infravalorar determinados síntomas<sup>5</sup>. Por el contrario, también se pueden sobrevalorar como delirios componentes culturales o pensamientos y creencias comunes entre el grupo étnico al cual pertenece un determinado enfermo.

Pero, llegados a este punto, ¿qué es exactamente un “delirio”? Según la Real Academia Española, el *delirio* se define como un “desorden o perturbación de la razón o fantasía, originado de una enfermedad o de una pasión violenta”<sup>6</sup>. Hasta bien entrado el siglo XX, el síntoma en sí era analizado en dos vertientes: como alteración del juicio en forma aislada o encapsulada, o bien como trastorno de la conciencia haciendo referencia a un trastorno global del psiquismo. Efectivamente, es bien sabido que no todos los sujetos delirantes tienen una afectación global de la *psique*, ni cursan con disminución del nivel de conciencia. Dicha distinción es importante, porque, en su origen, el sabio francés Alphonse d’Aumont empleó el mismo término para referirse a *delirio* y “*delirium*” en la Enciclopedia Francesa de 1754. En ese gran compendio ilustrado del saber Aumont lo definió como “un error del juicio por el espíritu, durante la vigilia, de cosas conocidas por todos”<sup>7</sup>.

---

## 2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TÉRMINO

---

Aunque la etimología del término *delirio* siempre sirvió como base para las descripciones nosológicas y conceptuales de los distintos tipos de trastornos delirantes, la evolución del pensamiento y de la ciencia ha influido en las distintas concepciones de las enfermedades mentales...

Por ejemplo, en la primera mitad del siglo XIX se observa una gran tendencia a delimitar la extensión de estos trastornos mediante clasificaciones temáticas. De esta forma Pinel (1803) clasificaba los trastornos mentales en cuatro grandes apartados<sup>8</sup>:

- 1) La *manie* o “delirio general” que cursaba con la alteración de la mayor parte de las funciones del entendimiento.
- 2) La *mélancolie* o “delirio parcial”, en donde la alteración se circunscribía a uno o varios sectores del psiquismo, pero con conservación del resto de las funciones mentales.
- 3) La *démence*, caracterizada por la desaparición del juicio.
- 4) L’ *idiotisme*, en la que se observaba ausencia de facultades intelectuales.

Sobre esta clasificación, Esquirol, en 1820, dividió *la mélancolie* en dos grandes grupos: uno formado por cuadros clínicos en los que predominaba la tristeza (*hypémanie*), que se corresponde con la depresión actual, y otro grupo (*las monomanies*) que no se correspondían exactamente con la manía actual<sup>9</sup>. Lasègue, en 1852, describió, sobre reconsideraciones de la noción de monomanía, el “delirio de persecución”, del que señaló tres formas evolutivas: interpretativa, alucinatoria y sensitiva<sup>10</sup>. Más tarde Morel (1866) completaría esta descripción incluyendo el delirio hipocondríaco y añadiendo una última fase en la evolución del delirio -fase estereotipada con delirios de grandeza-<sup>11</sup>.

Sérieux y Capgras (1909) describieron el delirio crónico de interpretación<sup>12</sup>. Dupré y Logre (1910) establecieron los delirios de imaginación o mitomanías delirantes, y Ballet (1911) desarrolló el cuadro denominado psicosis alucinatoria crónica. Desde ese momento, los psiquiatras franceses han separado de forma tajante las psicosis delirantes crónicas de las formas paranoides de la esquizofrenia, manteniendo una rica descripción nosológica de estos trastornos que sigue vigente en la actualidad.

En las dos primeras décadas del siglo XX, y de forma paralela a los franceses, Emil Kraepelin, de la Escuela de Munich (1913), distinguió entre los delirios crónicos tres entidades clínicas<sup>13</sup>:

- 1) Las *demencias paranoides* (delirio paranoide), como una forma clínica de la demencia precoz caracterizada por su hermetismo, incomprensibilidad y desorganización que evoluciona de forma procesual hacia la demencia.
- 2) La *paranoia* (delirio paranoico), como una entidad diferente a la anterior caracterizada por el desarrollo insidioso de un delirio sistematizado, que no termina en demencia, y que cursa sin la contaminación de otros síntomas con perfecta lucidez y orden del pensamiento, la voluntad y la afectividad.
- 3) La *parafrenia* (delirio parafrénico) caracterizado por la aparición, generalmente tardía (después de los 30 años de edad), y de una forma insidiosa, de un delirio alucinatorio insuficientemente sistematizado, de temática persecutoria, en el que se mezclan temas de grandeza, de posesión y eróticos. Evoluciona de forma crónica, con alteraciones del lenguaje, pero sin disgregar la personalidad.



*Philippe Pinel*



*Emil Kraepelin*

En general, las clasificaciones actuales de los delirios crónicos se basan en el modelo de Kraepelin, evitando, por su complejidad clínica, las distinciones nosológicas basadas en criterios temáticos o funcionales de los mecanismos delirantes, con lo que se consigue una mayor claridad a expensas de un mayor empobrecimiento psicopatológico. Así, la DSM-IV (APA, 1994) integra todos los delirios crónicos en una entidad que denomina *trastorno delirante*<sup>14</sup>, caracterizado por la presencia de ideas delirantes no extrañas y que no cumple criterios diagnósticos de esquizofrenia. No hay un deterioro claro del nivel de funcionamiento personal ni significativas alteraciones del afecto, ni es debido a los efectos de alguna sustancia.

Se deben especificar los tipos temáticos constituidos en siete apartados: erotomaniaco, de grandiosidad, celotípico, persecutorio, somático, mixto y no especificado.

Del mismo modo, la CIE-10 simplifica la clínica y el diagnóstico en un apartado que denomina *Trastornos por ideas delirantes persistentes* (F 22)<sup>15</sup>. Dichas ideas deben ser impropias de la cultura del individuo y distintas de las de origen esquizofrénico, con una persistencia de al menos tres meses. Cursan sin alucinaciones, si bien pueden presentar trastornos afectivos asociados, con la condición de que las ideas delirantes no sean coincidentes con el afecto alterado. Debe excluirse el diagnóstico cuando exista evidencia de lesión cerebral o abuso de sustancias.

---

### 3. ANÁLISIS HISTÓRICO-CONCEPTUAL DEL DELIRIO EN LOS SIGLOS XVIII-XIX

---

Según muchos historiadores, las descripciones del síntoma “delirio” hasta el siglo XIX fueron más bien una serie de aportaciones desde el campo de la filosofía, con una perspectiva más espiritualista hasta el Renacimiento, y más científica o mecanicista a partir de ese período. Muchos personajes célebres más o menos alejados del campo de la Higiene Mental estudiaron el fenómeno delirante, después de aplicar el método epistemológico de la filosofía, sin un exceso de metafísica.

Grandes filósofos empiristas de la segunda mitad del siglo XVII (Thomas Hobbes, John Locke...) dieron su explicación al pensar delirante. Dichas opiniones sólo se comprenden por completo si las integramos en su contexto socio-cultural. El gran psiquiatra alemán Kurt Schneider afirmó en una ocasión (1962) que “la psiquiatría es todo lo que sirve para reconocimiento, explicación, evitación y curación de las anormalidades psíquicas”<sup>16</sup>. En la constitución de la Psiquiatría como ciencia ha sido imprescindible la confluencia de varias ramas del saber, conformando la especialidad médica que hoy conocemos, como resultado de la necesidad de la síntesis totalizadora de la persona enferma.

Tras el Renacimiento, la perspectiva científica fue transformándose, y en el caso de la Psiquiatría ese cambio llegó tarde, a finales del siglo XVIII. En esa época, los médicos vuelven a interesarse por el enfermo psíquico; no obstante, algunos pensadores como Immanuel Kant opinaban que los filósofos se hallaban más preparados para el estudio de la enfermedad mental que el propio médico<sup>17</sup>. Pero los vientos de la Ilustración barrieron esos conceptos caducos, también en el campo de la asistencia psiquiátrica. Un hecho histórico clave fue el nombramiento de Philippe Pinel como director del asilo parisino de Bicêtre en 1792. Allí liberó a los alienados de sus cadenas, haciendo el primer gran esfuerzo por comprender los graves síntomas de esos enfermos. No sólo se ganó la eterna gratitud de éstos, sino que puso la primera piedra a la asistencia psiquiátrica moderna. Además, de forma simbólica, caían con esas argollas los prejuicios teológico- morales de los médicos de la época, quedando consagrado el carácter patológico de las enfermedades mentales. El mismo Pinel realizó un primer intento de clasificación de los síntomas de la enfermedad mental en su *Nosographie Philosophique* (1818)<sup>18</sup>, bello edificio científico en el que las diferentes formas de la locura encuentran su lugar en el contexto general del resto de la patología médica. En su obra el análisis de las formas de delirio ya formaba parte de sus estudios esenciales, gracias a la humana aproximación al fenómeno y a quienes lo padecían. No obstante, durante la segunda mitad del siglo XVIII las mayores aportaciones al análisis conceptual del delirio provenían de las Islas Británicas...

## SIGLO XVIII

- **David Hartley (1705-1757).** La publicación en 1749 de sus “Observations on Man, His Frame, His Duty and His Expectations” fue un hecho que marcó la historia de la psicología. Este autor estuvo muy influenciado por los principios mecanicistas de Sir Isaac Newton, por lo que reestructuró sus doctrinas en un intento de estudiar las bases físicas de la mente. De alguna forma, fue más allá de la visión asociacionista de John Locke, aportando ideas basadas en los mecanismos neurofisiológicos. En su célebre *Ensayo*, Locke había sugerido que los delirios se formarían cuando “los locos juntan ideas que no deben unirse, de tal forma que formulan proposiciones equivocadas, aun cuando argumentan y razonan correctamente a partir de ellas...”. Hartley añadió que la locura es “una imperfección de la facultad racional”, remarcando la dificultad de determinar dónde se situaba la frontera exacta entre la racionalidad y la locura.<sup>19</sup>
- **William Battie (1705- 1757).** Tomando su ejemplo de la fisiología de la sensación, describió que tipos de ideas al azar “podrían hacer vibrar los nervios en una cierta proporción que llevaría a la locura”.
- **William Cullen (1710-1790).** Gran médico de la escuela de Edimburgo, sintetizó varias de las corrientes de la medicina de la época. Escribió sobre los delirios como algo debido a una anómala asociación de ideas, y los definió como “un falso juicio proveniente de percepciones de la imaginación, dando lugar a emociones desproporcionadas”.<sup>20</sup>
- **Vincenzo Chiarugi (1759-1820).** Médico pionero en la reforma psiquiátrica de la Toscana, donde introdujo elementos ilustrados en la atención sanitaria. Señaló el delirio como una disfunción del contenido del pensamiento, y como el paradigma de la locura, al ser “un error grave del juicio y razonamiento”. Según Chiarugi, el delirio estaría causado por cambios orgánicos, por cuanto “el alma no puede enfermar”. Su análisis conceptual del delirio contemplaba que “el juicio erróneo consiste en la discrepancia con la opinión correcta expresada por el sentido común del hombre, pudiendo surgir percepciones falsas sin existir defecto alguno en el sensorio.



## SIGLO XIX

Durante la primera mitad del siglo XIX los nuevos ideólogos de las Ciencias Médicas, hijos del pensamiento ilustrado, tratan de establecer una “ciencia del hombre”, a partir de la ética, la filosofía y el análisis de las ideas, utilizándolos principios empíricos del aprendizaje como herramienta fundamental. Dicha tarea no estuvo exenta de dificultades, ya que se intentaba capturar lo “invisible” a través de lo visible, revolucionando la Metafísica. En el caso de la Psiquiatría, suponía explorar el contenido del pensamiento a través del lenguaje. El hecho fundamental es que la dicotomía “soma-psyche”, heredada del pensamiento griego y de la antropología cristiana, comienza a ser superado. El alma se integra en el cuerpo, y sus enfermedades también. La facultad de pensar viene determinada por la facultad de sentir, y la sensibilidad es ahora el asiento de las facultades tradicionalmente atribuidas al alma. Con esta nueva perspectiva originaria de Francia, a la que se une la corriente romántica alemana, las explicaciones que se dan al delirio evolucionan rápidamente hasta cristalizar en los grandes psicopatólogos de la segunda mitad del siglo XIX.

- **Philippe Pinel (1745-1826):** A él debemos, entre otras cosas, el concepto de *folie raissonante* (locura razonante), en la que se conservarían las facultades intelectuales, residiendo el problema únicamente en las facultades emocionales<sup>18</sup>. Su aportación a la teoría de los delirios refleja la reacción ilustrada contra ideas más intelectualistas de otras épocas, como las de John Locke. Sin embargo, repitió sin más la visión de Locke afirmando que la facultad del juicio en el loco “y que cualquier error se origina a partir del material sobre el que la operación del juicio se lleva a cabo”.
- **Augustin- Jacob Landré- Beauvais (1772-1840):** Discípulo de Pinel en la Salpêtrière parisina, fue autor de la importante obra *Sémiotique ou Traité des Signes des Maladies* (1813). En ella tiene su cabida el delirio en la sección de los “signos relacionados con la facultad del entendimiento”. Entiende el *délire* como una forma pervertida de entendimiento, que desarrollaría falsas ideas en relación a uno o varios objetos, y definió el *délire symptomatique* que aparecería en el contexto de algunas enfermedades orgánicas cerebrales<sup>22</sup>.

- **Jean Étienne Dominique Esquirol (1772-1840).** Su majestuosa obra *Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-legal*, publicada en 1838, establece las bases para considerar la locura como otras entidades morbosas, utilizando los mismos medios y métodos que en otras especialidades médicas. Con Esquirol, la fusión entre la psique y el soma es total, impulsada por el avance de la neuroanatomía y de la mentalidad anatómo-clínica. En sus primeras ideas sobre el delirio, Esquirol incluía las alucinaciones, sin definir si eran un subtipo de delirio, causa o más bien consecuencia de aquel... Analizó porqué los trastornos de la síntesis de las ideas memoria y juicio causan *délire*. Según él, el delirio puede afectar al “yo” y a la personalidad, estar en relación con sensaciones e ideas y conducir a juicios erróneos o conductas anormales. La diferencia fundamental de las argumentaciones de Esquirol con la visión intelectualista británica es que el delirio podría afectar a todas las funciones mentales, incluido el intelecto. Henry Ey afirma que las concepciones de Esquirol sobre las alucinaciones variaron a lo largo del tiempo. En una ocasión escribió que “la alucinación es un fenómeno cerebral o psicológico que toma forma independientemente de los sentidos. Podría persistir cuando el delirio ha cesado o viceversa...”<sup>23</sup>
  
- **Jean Pierre Falret (1794-1870):** Este autor fue un crítico de Esquirol y su clasificación de las monomanías. Fue un firme defensor de la existencia de un sustrato anatómico en toda enfermedad. Por ello, aseguró que todo delirio tenía su base en una alteración en el funcionamiento fisiológico del encéfalo. La crítica fundamental a Esquirol, según Falret, era la conciencia total que los enfermos delirantes tenían de su estado. En sus últimas etapas como alienista realizó una aproximación al delirio basada en la descripción contextual de los síntomas. En su definición del término exploró la generalización y extensión del mismo: “Delirio incluye en general todos los trastornos de la inteligencia cualquiera que sea su causa, origen y duración; por eso, no puede utilizarse para nombrar un síntoma ni algunas enfermedades bien determinadas”<sup>24</sup> Dada su mentalidad anatómo-fisiológica, dedujo que todas las facultades del entendimiento estaban afectadas en el *délire*, no solo la atención.

El contexto en el cual se desarrollaba el mismo era fundamental para Falret, porque revelaría la causa ocasional y la fuente orgánica del trastorno. En contra de sus inicios,

en sus últimos trabajos pasó a considerar el delirio como una enfermedad (delirium), confusión terminológica y nosológica que perduraría un siglo.

- ***Ernest Charles Lasègue (1816-1883)***: Este gran psicopatólogo analizó con minuciosidad la diacronía del hecho delirante en su obra *Du délire de persécutions* (1852). Es decir, describió como una duda más o menos razonada se convierte en una idea fija e inmutable (y falsa, por supuesto) a través de razonamientos diversos. Según Lasègue es necesaria una noxa externa para la formación de un delirio de contenido paranoide, el cual podría provenir de una interpretación sensorial errónea de la realidad y personas circundantes<sup>25</sup>. Lo más sorprendente de este autor es lo precursoras que fueron sus ideas acerca del mecanismo de proyección, adelantándose a los primeros psicoanalistas. Además, definió los delirios de persecución como la única forma estable y homogénea de *délire*, negando que las alucinaciones pudieran ser la causa o el efecto de los delirios. También son interesantes sus aportaciones acerca del delirio alcohólico, el cual consideró una especie de sueño, sin describir contenido celotípico alguno.
- ***Jules Gabriel François Baillarger (1809-1890)***: Es el creador del concepto “percepción delirante”, incluso muchos años antes que la maravillosa descripción de Jaspers. Para diferenciar los falsos juicios de las ilusiones concretó que en los primeros no habría error en la sensopercepción, sino que se desarrollaría una idea falsa a partir de una sensación normal<sup>26</sup>.
- ***Jacques Joseph Moreau de Tours (1804-1884)***: Discípulo de Esquirol, publicó en 1845 su famoso texto *Du hachisch et de l'aliénation* en el que dedica varios análisis al delirio en general. Estableció un paralelismo entre éste y los sueños, y explicó detenidamente los efectos del hachís como productor de síntomas psicóticos, postulando hipótesis muy innovadoras para la época. Habló de la modificación intelectual primordial para la experiencia delirante. Otra aportación interesante de Moreau de Tours es la idea de la existencia de una continuidad entre la normalidad y la alienación o locura.

Esto lo demostró con una muestra importante de pacientes que presentaban juicios falsos y delirantes de forma temporal, como los intoxicados por hachís<sup>27</sup>. En el

consumo abusivo de cannabis también podían aparecer alucinaciones, por lo que dedujo que los dos fenómenos tenían un *fait primordial* común.

- ***Louis Jean François Delasiauve (1804-1893)***: Intentó ir más allá de la clasificación del delirio de Esquirol, dividiendo los trastornos mentales en generales y parciales. Estos últimos, a su vez, los subdividió en pseudomonomanías, locura parcial y delirios. Su concepto de delirio está situado entre el síntoma y el síndrome e incluye tres formas: el aislado, fijo e inmutable (como los típicos del “trastorno delirante crónico”), el perceptual con alucinaciones (el típico de la esquizofrenia) y el moral (que sería más afectivo e instintivo)<sup>28</sup>.
- ***Wilhelm Griesinger (1817-1868)***: Experto en psicología filosófica, abordó el tema de los falsos contenidos del pensamiento o ideas delirantes (*Wahnideen*) en su obra. Postuló que no aparecían delirios en todo tipo de locura, y que los delirios eran siempre secundarios a una patología determinada, por ejemplo al afecto patológico o a las alucinaciones. Es decir, primero se verían afectados los sentimientos y emociones, y posteriormente la esfera del intelecto. Explicó este punto argumentando que alguna diferencia debía existir entre dichas ideas delirantes y las opiniones erróneas que todo sujeto sano puede mantener... Aportó diez criterios para diferenciar las creencias erróneas de las normales, e insistió mucho en la idea de que los delirios son siempre parte de un trastorno general de los procesos mentales<sup>29</sup>.
- ***John Haslam (1764-1844)***: Su aportación al análisis conceptual del delirio estuvo muy influenciada por las ideas de Locke. Enfocó el problema desde su enorme experiencia clínica, relacionando los delirios con la imaginación y las alucinaciones. Su conclusión más significativa fue el deducir que sólo aparece el delirio cuando están afectadas las tres funciones mentales (juicio, intelecto y afectividad). Sugirió que las alucinaciones podían ser un tipo de delirio, de origen perceptivo o sensorial, entendiendo los “sentidos” según la perspectiva de la época –es decir, más ligados con la “razón” o “sensitividad” que con la “percepción sensorial”-<sup>30</sup>.

- **James Cowles Prichard (1786-1848):** Acuñó el concepto de *moral insanity*<sup>31</sup>, aunque la mayor parte de sus opiniones sobre el delirio estaban basadas en ideas francesas. Afirmó que los delirios y alucinaciones no eran fenómenos esenciales ni frecuentes en la locura, apareciendo sólo en casos excepcionales. Pero, estudiando la facultad del juicio según la tradición francesa de la época, fue el primer alienista británico en formular el concepto de *insight* o capacidad de introspección de una persona<sup>31</sup>.

A pesar de las variadas aportaciones de la aplicación del método científico y de las ideas ilustradas a la Medicina de la época, el alienismo europeo comenzó su desarrollo real a finales del siglo XIX, al dotarse de las herramientas necesarias para el estudio y comprensión de las enfermedades mentales.

La ulterior creación de un lenguaje propio, la psicopatología clásica, fue el paso definitivo hacia la determinación nosotóxica de muchas entidades morbosas y sus síntomas, entre ellos los delirios. El profesionalismo de los alienistas franceses aumentó paulatinamente, lo que permitió acotar más la especialidad.

Algunos de ellos, como Cotard, dan su nombre a diversos síndromes cuyo núcleo es la ideación delirante.

Nombres claves de ésta época fueron:

- **Auguste Axenfeld (1825-1876):** Describió el delirio de la histeria como un cúmulo de movimientos desordenados y convulsivos, que sucedían a una cascada imparable de palabras o *délire de paroles*<sup>32</sup>. Según Axenfeld, los pacientes con histeria tendrían conciencia de lo sucedido en la mayor parte de los casos y, clínicamente, se parecería al delirium alcohólico<sup>32</sup>.
- **Benjamin Ball (1833-1893) y Antoine Ritti (1844-1920):** A ellos les debemos el primer intento científico de delimitar la separación entre el delirio de la creencia “normal” o “sobrevalorada”, frontera difusa donde las haya... Definieron el *délire* como “todo trastorno mórbido del estado psíquico que afecte bien a la esfera intelectual, a la sentimental, a la de los actos o a la de la voluntad”<sup>33</sup>. Se interesaron mucho en los fenómenos cerebrales inconscientes, temática que sería importantísima tres décadas después... Consideraban el inconsciente como una ayuda para los fenómenos conscientes, pero que podría llevar a la locura si se dejaba incontrolado.

Según Ball, todas las funciones psicológicas pudieran verse afectadas por el delirio. Así, habló de delirio sensorial, de un delirio intelectual, de un delirio de los sentimientos... Su mayor aportación desde la mentalidad anatomo-patológica imperante en la época fue localizar el delirio en las células del manto cortical cerebral, ya que “son el órgano de la inteligencia”<sup>34</sup>.

- **Jules Cotard (1840-1889):** Vinculado a las enseñanzas de Lasègue, fue miembro y presidente de la *Société Médico-Psychologique* francesa, organismo que marcó las definiciones del “delirio” en sus reuniones de 1886 y 1888. Evidentemente, Cotard ha pasado a la Historia por sus trabajos acerca de *les délires de negations* vinculados a las depresiones endógenas graves. Esta idea delirante de la “no existencia” fue su aportación más importante en el análisis del síntoma delirio, pero no la única. Sus estudios sobre la etiología del delirio, desde la perspectiva psicomotriz y psicosensoresial fueron muy reputados: sugirió que los delirios eran una expresión cognitiva de la función motora<sup>35</sup>. Por tanto, en los cuadros que cursan con aumento de la energía psicomotriz (manía, p. Ej.) el contenido del delirio sería de grandiosidad, de omnipotencia... Por el contrario, los delirios nihilistas estarían generados por el enlentecimiento motor, como sucede en los enfermos deprimidos. Cotard defendió posteriormente el papel fundamental que juegan la personalidad premórbida y los acontecimientos cotidianos en la génesis de los delirios. Hoy en día, varios de los criterios diagnósticos del trastorno paranoide de la personalidad están basados en estas reflexiones de Cotard...
- **Jules Séglas (1856-1939):** Autor del magnífico libro *Leçons cliniques sur les maladies mentales et nerveuses*, publicado en 1895. Consideró que el término “delirio” debía emplearse para designar un conjunto de ideas mórbidas que conciernen al yo o a sus relaciones con el mundo exterior. Definió con acierto la falta absoluta de crítica que el sujeto delirante hace de sus ideas, “pudiendo llegar a transformarse toda la personalidad”<sup>36</sup>. Dividió las ideas delirantes según su duración; así habló de ideas simples o pasajeras, de emociones, de percepciones erróneas, de fallos de memoria... Y también de “ideas fijas”, núcleo del delirio sistematizado.

Asimismo, dividió el delirio según su patogenia en<sup>37</sup>:

- Delirio de inferencia o de interpretación: en él se llega a las ideas delirantes por el mismo proceso que a las ideas “juiciosas”, pero partiendo de premisas falsas y llegando a conclusiones erróneas.
  - Delirios de percepción inmediata: aquellos que se forman al instante, fruto de una percepción errónea (ilusión o alucinación)
  - Delirio de simbolismo verbal, que reposaría sobre vínculos asociativos, puramente formales, entre diferentes palabras.
- **Hermann Schüle (1840- 1916):** Desarrolló su labor asistencial en el asilo de Baden (Alemania), donde dedujo cosas sensatas acerca de la génesis de la experiencia delirante. Consideró que las ideas delirantes podían surgir de la inteligencia, dando lugar a un delirio “intelectual”, o de percepciones sensoriales interpretadas erróneamente, que darían lugar a un delirio “sensorial”. En la construcción del delirio intelectual la hiperestesia de la atención juega un papel importante: el Yo se apoya en todo momento en estímulos externos para justificar o argumentar las ideas delirantes, en un principio basadas en ideas vagas y oscuras... Además, describió como todos los casos crónicos de delirio acaban constituyéndose como “sistemas delirantes”, ya que las ideas terminan coordinándose<sup>38</sup>.
- **Richard von Kraft-Ebing (1840-1902):** Llamó la atención en la importancia crucial de la génesis de la idea delirante, afirmando que era su origen, y no su contenido, lo que determinaba el carácter del síntoma. Insistió mucho en este concepto de “síntoma”, siempre secundario a una enfermedad cerebral, negando su existencia como ente aislado. Dedujo que no servían de nada la lógica o el razonamiento contra dicha idea delirante, puesto que sería inmutable hasta que no cesara la enfermedad que la había producido. Concretó que, de dicha enfermedad, la idea delirante se originaba por dos vías: por vía ideatoria (alteración del juicio) o por vía alucinatoria (alteración de la sensopercepción).
- **Hughlings Jackson (1835-1911):** Neurólogo inglés, propuso un concepto de delirio basado en su modelo de generación de síntomas, a través del cual también explicó el ictus y la epilepsia. Opinaba que las obsesiones, el delirio y las demencias debían ser razonadas según el mismo método.

La aportación más innovadora de Jackson fue afirmar que los delirios no significaban disolución o regresión de las funciones del córtex, sino evolución hacia lo que permanece intacto del mismo: “El elemento positivo, es decir, el delirio, por absurdo que sea, significa actividad del sistema nervioso sano disponible. Significa evolución hacia lo que permanece más intacto de los más altos centros cerebrales”<sup>39</sup>. Es decir, los delirios no son sino “la expresión de tejido cerebral sano liberado por la abolición de la función en algún centro más elevado”<sup>39</sup>.

En el cambio de centuria, y llegando casi hasta nuestros días, cobró mucha importancia el estudio de la relación entre “idea fija”, “obsesión” y “delirio”. Es innegable que una idea fija suele terminar convirtiéndose en obsesiva y recurrente, con las compulsiones que a veces aparecen, de forma parásita o secundaria a las obsesiones. Westphal concluyó que los estados obsesivos resultaban de un trastorno de la función intelectual. Asimismo, Morel aportó la idea de que las emociones pueden estar primariamente comprometidas en la etiología de las obsesiones, dando lugar al llamado *délire émotif*.

En cualquier caso, las ideas fijas y las obsesivas tienen algo en común con las ideas delirantes: su carácter involuntario. Luchan contra la voluntad, y ganan. El análisis del tránsito gradual o evolución de las obsesiones al delirio fue analizado en grandes trabajos como el de Séglas (1903): “el delirio de manifiesta, a veces, como una emanación directa de la obsesión, donde es posible captar el hecho y analizar las fases”<sup>40</sup>. Otros autores calificaron a la obsesión de “paranoia rudimentaria” y encontraron en la disociación u obnubilación de la conciencia personal el paso de obsesión a delirio, donde ya no existe ni control ni crítica, sólo creencia.



---

#### 4. ANÁLISIS HISTÓRICO- CONCEPTUAL DEL DELIRIO EN EL SIGLO XX

---

La revolución industrial y tecnológica que tuvo lugar en la primera mitad del siglo XX fue acompañada de una evolución espectacular de las Ciencias, entre ellas la Medicina. No obstante, como en otras ocasiones, la Psiquiatría avanzó más lentamente que otras disciplinas médicas. En cualquier caso, la obra de los verdaderos fundadores de la Psiquiatría moderna (Kraepelin, Schneider, Jaspers, Ey, Clérambault...) sirvió para un análisis definitivo de la concepción del delirio. Formularon diversas hipótesis neurobiológicas y psicológicas aún hoy no confirmadas. En las primeras décadas del siglo XX son de nuevo los autores franceses quienes llevan la iniciativa, cediendo luego el protagonismo a sus colegas alemanes. Pero, al principio, nombres como Ernest Dupré- quien acuñó el término “monomanía”- o Dublineau- quien habló de la intuición como generadora de los delirios- llaman la atención en este período de la Historia de la Psiquiatría.

- ***Valentin Magnan (1835-1916) y Paul Sérieux (1864-1947):*** Desarrollaron la noción de “delirio crónico con evolución sistemática”, que comprendería cuatro estadios<sup>41</sup>:

- 1) Incubación o humor delirante
- 2) Cristalización de los delirios de persecución
- 3) Aparición de delirios de grandeza
- 4) Demencia o defecto mental

Sus conceptos podrían ser aplicados tanto a los trastornos delirantes (persistentes o reactivos breves) como a la esquizofrenia o a la manía con síntomas psicóticos.

A Magnan se le debe también la magnífica descripción de la “parasitosis” o delirio por infestación.

Sérieux publicó junto a Joseph Capgras un libro importantísimo acerca de los errores perceptivos o interpretativos, *Les Folies Raisonantes: Le délire d'interprétation* (1909). Postularon que el citado delirio de interpretación era mucho más sistematizado de lo que se creía hasta entonces. Además, concluyeron que las alucinaciones eran muy infrecuentes en este trastorno, y que el resto de la psique permanecía intacta y lúcida. Aunque esto último no era óbice para que el proceso delirante fuese incurable, aunque no terminase en demencia terminal. Dieron mucha importancia a los factores constitucionales y de personalidad previa en la génesis de los delirios, concluyendo que “el delirio de interpretación es, en resumen, una psicosis constitucional o funcional, que se desarrolla gracias a una anomalía de la personalidad caracterizada por la hipertrofia o hiperestesia del yo, y por la falta circunscrita de autocrítica. Bajo la influencia de conflictos sociales determinados por la inadaptabilidad al medio, esta constitución psíquica anormal provoca el predominio de un complejo ideo-afectivo y su posterior persistencia e irradiación”

<sup>42</sup>.

- **Philippe Chaslin (1857-1923):** Su gran aportación a la psicopatología descriptiva es su obra *Éléments de Sémiologie et Clinique Mentales*, publicada en 1912, justo antes que la monumental y decisiva *Allgemeine Psychopathologie* de Jaspers. En ella, proponía un retorno a los hechos clínicos, apartando el exceso de teoricismo. Para los historiadores, Chaslin supuso la culminación del “Siglo de Oro” de la psicopatología francesa.

Realizó su tesis doctoral acerca de los sueños y delirios, publicando en 1890 interesantes conclusiones: sostenía que los delirios de persecución estaban acompañados de alucinaciones auditivas y que los delirios místicos o religiosos cursaban con alucinaciones visuales. Es decir, el contenido de las alucinaciones predominantes estaba marcado por el contenido preferente del delirio. Para Chaslin, los delirios y alucinaciones eran las dos caras de una misma alteración neurofisiológica y psicológica<sup>43</sup>.

Posteriormente, en 1912, abordó las ideas delirantes desde una perspectiva más descriptiva, aportando 45 casos clínicos, y llegando a la conclusión práctica que las ideas delirantes no tienen por qué afectar al resto de la psique; fuera del sistema delirante, las funciones superiores son perfectamente normales.

Es decir, que las paranoias primarias y secundarias constituirían los mejores ejemplos de delirios sistematizados en los cuales hay una relativa preservación de las funciones superiores. La paranoia secundaria sería el residuo de un estado psicótico severo y podría significar una transición a la demencia. Además, introdujo el concepto de *folie à deux*, afirmando que dicho “contagio” del delirio era raro; sólo acontecía cuando dos personas vivían juntas, y una era psicológicamente más débil que la otra<sup>44</sup>.

- **Gaëtan Gatian de Clérambault (1872-1934):** A él le debemos la magnífica descripción de los delirios erotomaníacos y celotípicos. Además de su célebre incursión en las psicosis pasionales, estudió con acierto el mecanismo generador de las psicosis y las nociones de “automatismo mental” y “elaboración del dogma”. En su trabajo *Folie á deux* (1923) escribió que la psicosis estaba compuesta por los delirios y por el fondo material que lo soporta. Este “fondo” sería histológico en el caso de las psicosis alucinatorias y fisiológico en el caso de la melancolía periódica. Afirmó que los delirios, como convicciones y producto intelectual sobreañadido, pueden transmitirse, pero no las psicosis, es decir, los mecanismos genéticos de los delirios. La última gran aportación de Clérambault a la psicopatología, tras su estudio de las psicosis tóxicas agudas, es la citada noción de “automatismo mental”: Dicho automatismo sería expresión de los mecanismos inferiores del pensamiento. A partir de él se constituiría el núcleo base del delirio: “La idea delirante no es sino la reacción de un intelecto y afectividad sanos a las alteraciones del automatismo que aparecen espontáneamente”<sup>45</sup>. Es decir, el automatismo mental sería el síndrome basal o nuclear, de carácter anideico, y el delirio sería el elemento secundario, ideico.
- **Henry Ey (1900-1977):** Este importantísimo psicopatólogo también dio sus aportaciones a la teoría de la génesis y patogenia de los delirios. Definió el *fait primordial*, que desorganizaría la conciencia. A partir de él, se sistematizaría el delirio. Es en esos “momentos fecundos” cuando se genera, desarrolla y cristaliza el delirio sobre la base de la desestructuración del campo de la conciencia. En otras palabras, para Ey el delirio en sí no es lo más importante, sino la estructura profunda de la que el tema delirante es sólo un reflejo<sup>46</sup>. O lo que es lo mismo, el delirio nunca es primario... Henry Ey indicó que el delirio no consiste sólo en la idea delirante ni es susceptible de ser reducido a su contenido: “El tema desarrollado no es sino un reflejo, en la superficie de la

*conciencia, de la ósmosis de valores subjetivos y objetivos, de la desorganización de las relaciones entre el Yo y el Mundo, que el movimiento evolutivo de las psicosis engendra en el interior del ser. El fruto de ese trabajo es el delirio”*<sup>46</sup>. La concepción organodinámica del delirio que describió Ey marcó intuiciones para el trabajo de futuros psicopatólogos, a pesar de la escotomización que su modelo-de alteración del nivel de conciencia- conlleva. En su ideario que sirvió de base para otros psiquiatras de diversas escuelas, Ey afirmaba que *“se debe sustraer el delirio a las interpretaciones simplistas de la psicogénesis... Los estudios de la escuela alemana o de De Clérambault en Francia han conducido a un impasse: el átomo delirante. Este no es primario, no es un fenómeno puro y simple más que en apariencia. Es en sí mismo descomponible y fisible. Esta fisión es una necesidad imperiosa para el clínico porque sólo ella puede dividir la sustancia del delirio para hacernos penetrar mejor en su comprensión y explicación”*<sup>46</sup>.

- **Karl Jaspers (1883-1969):** Este psiquiatra alemán está considerado como el padre de la psicopatología moderna, si bien muchos conceptos atribuidos a él fueron acuñados por autores anteriores (Baillarger, Chaslin...). La primera obra de Jaspers sobre el delirio data de 1910, donde se planteó si el delirio de celos era una enfermedad o un desarrollo de la personalidad. Pero es en la anteriormente citada *“Psicopatología General”* de 1913 donde establece el desarrollo conceptual del delirio, término que aplicó a *“todos los juicios falsos que son mantenidos con convicción extraordinaria, que son irrefutables y de contenidos imposibles”*<sup>47</sup>. Hoy en día, la característica de “imposible” se aplica casi exclusivamente en el contexto de la esquizofrenia. Distinguió de los delirios las “ideas deliroides”, a las que calificó de comprensibles. Éstas surgirían a partir de experiencias afectivas, falsas percepciones o estados alterados de la conciencia. La noción de “comprensibilidad” la tomó de Wilhelm Dilthey y tiene, sin duda, una clara fecha de caducidad: dado el progreso vertiginoso de la sociedad, algunos delirios declarados “incomprensibles” hoy podrían no serlo mañana...
- **Kurt Schneider (1887-1967):** Conocido por la definición de los síntomas claves de la esquizofrenia, Schneider no varió demasiado el concepto de delirio propuesto por Jaspers. Distinguió entre la “intuición delirante” y la “percepción delirante”, la cual fue incluida como síntoma de primer rango de la esquizofrenia<sup>48</sup>.

También nos dejó importantes aportaciones sobre el delirio de interpretación, basadas en los trabajos de Sérieux y Capgras; distinguió “interpretación delirante” (que compara a las ilusiones) de la “idea delirante” (que compara a las alucinaciones) <sup>49</sup>. Mientras en la idea delirante el concepto arbitrario surge *ex nihilo*, en la interpretación delirante el enfermo se apoya en la percepción (correcta) para adjudicarla un significado erróneo.



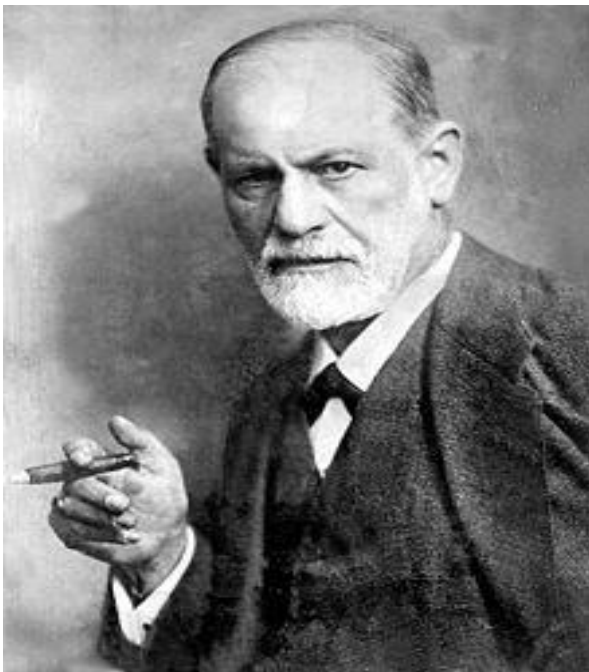
*Ernst Kretschmer*

- **Ernst Kretschmer (1888-1964):** A él le debemos la certera descripción del “delirio sensitivo de interpretación”. Frente a la postura kraepeliniana acerca de la gravedad y cronicidad de toda paranoia, Kretschmer señaló ciertas formas benignas o abortivas que cursarían con una fijación o incorregibilidad menor que la mayoría de las ideas delirantes de perjuicio. Por tanto, su curso sería relativamente benigno. En su obra *Der sensitive Beziehungswahn* (1918) se basa en trabajos previos de Wernicke y Friedmann, concluyendo que personas de carácter extremadamente sensible enfrentadas a un conflicto externo grave podrían padecer de un delirio de influencia, formado a partir de ideas sobrevaloradas. Es decir, “habría un conflicto intrapsíquico no resuelto satisfactoriamente, producido por una serie de vivencias” <sup>50</sup>. La génesis del problema sería psicológica, con tres noxas fundamentales: carácter, vivencias y ambiente. Jaspers criticó esta visión por reduccionista, pero es indudable que dos personas de distinta personalidad o carácter, y en distinto ambiente vital, producirán delirios de contenido distinto. Aunque los factores endógenos sean similares...

Además, Kretschmer supuso la ruptura total con la tendencia a dividir lo somático y lo psíquico, mostrando la gran interrelación que existe entre ellos. Una muestra de ello fue su monumental obra en la que relacionaba el carácter de las personas con su fenotipo. Allí ya destacó la personalidad paranoide como gran factor predisponente a padecer delirios referenciales o paranoides<sup>50</sup>.

- **Bernard Hart (1879-1966):** Autor británico que, ya influenciado por la teoría psicoanalítica, explicó el delirio en términos de “disociación” o división de la mente en distintos fragmentos incoordinados. Efectivamente, un delirio puede estar formado por un sector de la mente, pero el resto mantenerse perfectamente sano (delirio “encapsulado”). Proporcionó una acertada definición de delirio: “Creencia falsa, irrefutable por la más completa argumentación lógica de su imposibilidad, e inmodificable por la presencia de hechos incompatibles o contradictorios”<sup>51</sup>. Para Hart, sólo un estado disociado de la mente permitiría la génesis de las ideas delirantes.
- **Sigmund Freud (1856-1939):** El célebre fundador del Psicoanálisis y descubridor del dinamismo propio del inconsciente también aportó su explicación sobre los signos de la paranoia y su origen. El paradigma psicoanalítico de interpretación de las psicosis paranoides es el denominado “*caso del magistrado Schreber*”<sup>52</sup>. Éste fue el único paciente afecto de psicosis psicoanalizado por Freud. A partir de este caso, Freud postuló que la paranoia era una “neuropsicosis de defensa” y que los síntomas paranoicos simbolizan las defensas contra las pulsiones homosexuales. Cuando los mecanismos de defensa dejan de ser efectivos para luchar contra los impulsos inadmisibles, el aparato psíquico utiliza mecanismos alternativos de defensa: negación, formación reactiva y proyección. La dinámica secuencial para la elaboración inconsciente del delirio persecutorio sería<sup>53</sup>:
  - 1º) El impulso homosexual es reprimido sin éxito
  - 2º) El impulso homosexual es negado
  - 3º) Mediante la formación reactiva es transformado el impulso originario en su contrario
  - 4º) El conflicto intrapsíquico es sacado fuera del Yo mediante proyección
  - 5º) Mediante la racionalización se sistematiza: Le deseo- No le deseo- Le odio- No soy yo quien le odia, él me odia a mí.

Para otras temáticas de la paranoia, el esquema dinámico sería similar. Así, el delirio de celos representaría el mismo conflicto y la utilización de similares defensas, quedando el impulso homosexual original proyectado en su contrario (Mi rival es a quien yo amo – No le amo- Le odio- Él me odia- Él es mi rival). Los psicoanalistas postfreudianos, especialmente Abraham y Menninger, desarrollaron la hipótesis inicial del neurólogo vienés, postulando el papel de la sexualidad anal en la génesis del trastorno –especialmente en el período anal expulsivo-. Consideraban que los rasgos caracteriales de éste período están constituidos por la megalomanía y la suspicacia, manteniendo el preponderante papel de los mecanismos de defensa de la proyección y de la formación reactiva.



*Sigmund Freud*

En la segunda mitad del siglo XX varios ilustres médicos españoles también aportaron ideas significativas al análisis conceptual del delirio. Influenciados por las ideas francesas, el desarrollo de la neurocitoanatomía gracias a Ramón y Cajal, la Psiquiatría española comenzó a hacer sus aportaciones teóricas.

Quizás la aproximación más original fue la de Ramón Sarró y su concepto de “mitolegemas” o delirios endógenos... Grandes nombres fueron:

- ***Bartolomé Llopis (1906-1966)***: Los trabajos más interesantes de Llopis fueron sobre los trastornos de la conciencia. Distinguió los términos “delusión” (ilusión, engaño) y “delirio” (entendido como delirium o disminución del nivel de conciencia).

Así, en la estructura de los cuadros psicóticos diferencia dos clases de síndromes elementales<sup>54</sup>:

- 1) “Síndromes del estado o nivel de conciencia”, que para Llopis son las verdaderas perturbaciones de la vida psíquica... Es decir, para él habría siempre un trastorno de la conciencia en la génesis de la delusión, opinión solo compartida por Henry Ey.
- 2) “Síndromes del contenido de la conciencia”. Aquí, según el tiempo, distinguiría entre “delusión viva” y “delusión inerte”. La primera se mantiene encendida por el ánimo delusivo, y la segunda es sólo la huella mnésica de la delusión.

- ***Luis Valenciano Gayá (1905-1985)***: Apoyado en las teorías antropológicas de Ortega y Gasset, analizó el delirio como un “fallo de las creencias”. Es decir, el paciente delirante se instala en el mundo con un fallo en la estructura creencial normal, lo que le lleva a la soledad (ya que es el único que cree en esas ideas). Así, las características fundamentales del delirio según este autor serían<sup>55</sup>:

- 1) La salida del mundo de creencias comunes y la elaboración de un mundo nuevo y desconocido.
- 2) El carácter amenazador de las significaciones.
- 3) La rigidez que le otorga al sujeto delirante, de ahí que el delirio sea irrefutable e inmovible a toda argumentación.

- ***Luis Martín Santos (1924-1964)***: Inspirado parcialmente en la fenomenología de Husserl, distingue entre las ideas delirantes “primarias” y las deliroides o “secundarias”. Las segundas serían comprensibles a partir de las vivencias del sujeto y de sus características, y difícilmente diferenciables de las ideas de dudosa credibilidad pero ciertas que puede presentar cualquiera a lo largo de la vida<sup>56</sup>.



También estableció una gradación de mayor a menor importancia, comenzando por las *percepciones delirantes*, continuando con las *inspiraciones delirantes*, y concluyendo con las *iluminaciones delirantes*<sup>57</sup>. Centró sus estudios en los delirios producidos por el abuso y dependencia alcohólica; en la paranoia alcohólica distinguió dos períodos muy marcados<sup>58</sup>:

- 1) Un primer período productivo, donde lo más reseñable es un típico humor deliroide, con cierta irritabilidad.
- 2) Un segundo período “razonante”, en el que se critica el delirio, o bien se sistematiza. No siempre va acompañado de alucinaciones, por lo que Martín Santos propuso el término “paranoia alcohólica” en lugar de la “alucinosis alcohólica”<sup>59</sup>.

- ***Carlos Castilla del Pino (1922-...)***: El maestro cordobés centra sus teorías sobre el delirio en la conducta, y en el componente judicativo. Es decir, la idea delirante se formaría cuando se aplica mal el juicio de realidad sobre un objeto. Para ello, distingue fallos en la *denotación* de un objeto (si existe en la realidad interna o externa) o en la *connotación* del mismo (sus características)<sup>60</sup>. También ha estudiado la disgregación de esas estructuras delirantes, tema muy novedoso en su momento.

Las anomalías en el proceso de connotación Castilla del Pino los denomina “deliremas”, y distingue varios subtipos<sup>60</sup>:

- Predeliremas tipo I: Son las ideas deliroides o secundarias de Jaspers,
- Predeliremas tipo II: En ellos no hay una pérdida total del sentido de realidad, se oscila entre el juicio correcto y el anómalo.
- Deliremas tipo I: Son las ideas delirantes primarias de Jaspers o la “percepción delirante” de Kurt Schneider.
- Deliremas tipo II: Equiparables a las representaciones y cogniciones delirantes de Jaspers o a las “ocurrencias delirantes” de Kurt Schneider.

El delirio ha sido, en definitiva, el síntoma más estudiado a lo largo de la Historia de la Psiquiatría. Prueba de ello es que fue el tema central del 1er Congreso Mundial de Psiquiatría, celebrado en París en 1950.

---

## 5. EVOLUCIÓN DEL TÉRMINO “PARANOIA”

---

Además de las distintas concepciones que ha tenido el delirio como síntoma a lo largo de los últimos tres siglos, la posición de la “paranoia” como diagnóstico dentro de las psicosis se ha modificado notablemente desde finales del siglo XIX. El hoy conocido como “trastorno de ideas delirantes persistentes” (CIE-10) ha sido siempre una entidad controvertida, incluso en ocasiones se ha negado su existencia como diagnóstico independiente. Y, evidentemente, eso ha acarreado dificultades diagnósticas y terapéuticas en el abigarrado campo de las psicosis; era complicado tratar algo que ni siquiera existía de forma diferenciada... En ocasiones se trató la paranoia como un subtipo de esquizofrenia, y en otros momentos se consideró como una consecuencia de los trastornos afectivos. La relación entre la paranoia y la sintomatología afectiva ha sido un estudio constante a lo largo del siglo XX.

Si tomamos como punto de partida a Kraepelin, quien en 1889 describió “Paranoia” como una *“enfermedad con creencias delirantes estables, creíbles, comprensibles y sistematizadas, con ausencia del deterioro típico de la demencia praecox”*<sup>61</sup>, observaremos como la relevancia de dicho término ha evolucionado... Mucho después, en 1975, Bleuler también otorgaba a la paranoia una entidad independiente, con una descripción de los trastornos delirantes que podría considerarse la base para la clasificación DSM-III (APA, 1980)<sup>62</sup>. Al describir los subgrupos de trastornos delirantes por su temática en la DSM-IV (APA, 1994)<sup>14</sup>, la psiquiatría norteamericana todavía se aproximó más a los postulados de Bleuler. De igual forma, la subdivisión kraepeliniana de esos trastornos delirantes en demencia precoz, parafrenia y paranoia podría haber sido la precursora de la clasificación CIE-9 (OMS, 1978)<sup>63</sup>. Pero estas obvias relaciones entre los dos manuales de clasificación y dos de los mayores “padres” de la Psiquiatría moderna es una de las escasas coincidencias acerca del espinoso tema de los trastornos delirantes,

en ocasiones puesta en duda su propia dimensión nosológica independiente. De tal forma, a principios del siglo XX, el término genérico “paranoia” no sólo hacía referencia a los trastornos delirantes crónicos, sino también a las psicosis reactivas agudas y de breve duración (los *bouffés delirantes*, según la nomenclatura francesa). Dichos trastornos agudos ya solían ser descritos como un síndrome con delirios poco sistematizados con síntomas como perplejidad y confusión.

Spetch<sup>64</sup> y Kleist incluyeron dichos cuadros en la psicosis maníaco-depresiva, opinión confirmada por Krueger en 1917. Kraepelin sistemáticamente negó entidad propia al cuadro de “paranoia aguda”, argumentando que todos esos casos terminaban evolucionando hacia una demencia, hacia una *dementia praecox*, o hacia psicosis maníaco-depresiva o problemas relacionados con el abuso de sustancias.

No obstante, no sólo la entidad de la paranoia aguda estaba en discusión, también el concepto de “paranoia crónica”. Por un lado se formuló la “típica” definición de paranoia, la forma kraepeliniana. Por otro lado, Krueger y otros propusieron una definición más amplia incluyendo los delirios más bizarros (o parafrénicos, según la idea de Kraepelin) y trastornos del pensamiento y lenguaje como los neologismos. Ewald, en 1919, criticó el punto de vista de Krueger, y solicitó la exclusión del grupo de las “paranoias” aquellos casos que cursaban con delirios bizarros e incomprensibles y alucinaciones. La discusión fue continuada por Kolle<sup>65</sup>: tras realizar un importante estudio genético, propuso incluir la paranoia dentro del grupo de las esquizofrenias. El sistema diagnóstico de Kurt Schneider (1939) tampoco permite la existencia de la paranoia como entidad claramente independiente de la esquizofrenia. Por otra parte, los criterios diagnósticos para los trastornos delirantes de la moderna Psiquiatría francesa pueden verse como un intento de adaptar sus hábitos diagnósticos al moderno sistema de clasificaciones. El término francés *Psychose interprétative chronique* coincide con el concepto de paranoia de la DSM-IV<sup>14</sup> o el CIE-10<sup>15</sup>.

## Relación entre “paranoia” y sintomatología afectiva

A comienzos del siglo XX, la posición de los síntomas afectivos en el desarrollo y curso de la paranoia fue un tema de frecuente discusión. Predominaban dos opiniones o hipótesis diferentes:

### **1) Los trastornos y síntomas afectivos son la base para la formación de la**

**paranoia:** esta opinión fue postulada por Friedmann en 1905, en relación con lo que denominó “paranoia leve”. Además del importante papel que atribuyó a los acontecimientos vitales (“*fate of life*”) en el contenido de los delirios, describió la “predisposición paranoide” como personalidad premórbida.

Bajo esa predisposición paranoide describió una “condición afectiva congénita” como causa de la paranoia, opinión compartida por Krueger. Sandberg, en 1896, postuló que el contenido de los delirios corresponde con el afecto de base (ideas nihilistas con ánimo depresivo, ideas de grandeza en episodios maníacos...), representando el concepto de ideas delirantes “congruentes” (o no) con el estado de ánimo de la psiquiatría anglosajona. —se correspondería con los términos *síntimico* y *catatímico* de la psiquiatría germana-. Linke, en 1902, describió el típico trastorno del humor en la fase inicial de la paranoia como un afecto más inquieto e irritable, que recuerda vagamente al “trema” descrito por Conrad en la fase inicial de la esquizofrenia <sup>66</sup>. Spetch fue más allá, asegurando que no es posible separar la manía crónica de la paranoia; según su opinión, la hiperasociación de ideas propia de la manía junto con el trastorno afectivo de base serían los responsables de la fijación de las ideas delirantes <sup>45</sup>. La opinión de Bleuler<sup>67</sup> de que una mezcla de afecto maníaco y depresivo representa una base óptima para la formación de delirios sistematizados fue vista por Maier como una confirmación de las ideas de Spetch.

Finalmente, Ewald advertía del posible error en el que incurrían muchos psiquiatras: el fijarse sólo en el sistema delirante hacía deducir que la irritabilidad y la hipersensibilidad que mostraban estos pacientes eran reactivas, obviando el hecho de que “*un permanente y latente exceso de afectividad*” ya existía antes de la formación de ideas delirantes<sup>68</sup>.

Este psiquiatra alemán, célebre por su enérgica oposición a la eutanasia activa de enfermos mentales practicada por el gobierno nazi, centró sus estudios epidemiológicos en la paranoia. El concepto de Ewald sobre las enfermedades paranoides se puede poner en relación con estas ideas acerca de la afectividad, puesto que él busca la anormalidad de la disposición paranoica en el carácter, al cual pertenecen los modos de ser de la comunidad (*Die Gemeinschaftsgeist*). Pero Ewald lleva también a las psicosis paranoides sus ideas de los "trastornos biotónicos" <sup>68</sup>. En el comienzo de las psicosis paranoides existiría ordinariamente una disminución del biotono con depresión y sentimiento de angustia, lo que quizás no es tan frecuente, y menos en la paranoia expansiva. En el desarrollo ulterior del delirio paranoico se hace valer el temperamento hipomaniaco, propio, según Ewald, del paranoico, pero por esto entiende menos un talante alegre que una conciencia extraordinaria de sí mismo y un "impulso vital" victorioso. Según su opinión se afectan unívocamente (*eindentig*) las elevaciones y disminuciones del tono psíquico a la capa del Yo, de la comunidad, que elevan la misma en el delirio redentor expansivo y la deprimen en el delirio de persecución. Alteraciones funcionales sobre las capas de los sentimientos, del Yo corporal y del Yo mismo pueden transcurrir juntas de las maneras más variadas (también observado por Lange <sup>69</sup>).

Pero ellas no integran la esencia de la paranoia... El que puedan ir juntas se acomoda al concepto total de enfermedades constitucionales, en que hay siempre tipos -unos frente a otros- con mezclas y transiciones.

- 2) **Los síntomas afectivos sólo pueden ser considerados como una reacción a la sintomatología delirante.** El principal representante de esta corriente fue Kraepelin, quien en la sexta edición de su manual (1899) mencionaba “*la elevada autoestima en delirios de reivindicación y querulantes como un ejemplo típico de la reacción afectiva a la sintomatología delirante*” <sup>61</sup>. Kraepelin argumentaba que las “tensiones afectivas” podrían ser claves en el desarrollo de la paranoia, aunque no las consideraba su única base. Este punto de vista (trastorno de la afectividad como consecuencia de la acción de ideas mórbidas fue confirmado por Berze (1914) <sup>70</sup>

Aparentemente, Kraepelin fue el ganador de esta disputa, teniendo en cuenta las concepciones de la Psiquiatría anglo- americana actual...

---

## 6. EPIDEMIOLOGÍA

---

**E**l trastorno delirante crónico es una enfermedad poco prevalente, y, muy probablemente, infradiagnosticada, dada la dificultad existente para que este tipo de pacientes acudan a la consulta de un especialista –a menos que se vean forzados por sus familiares o por la Justicia-. La evaluación detallada de la epidemiología del trastorno delirante se ve afectada por la poca frecuencia relativa del trastorno, así como por las diferentes definiciones que ha recibido recientemente. No obstante, la literatura confirma que este trastorno, aunque poco corriente, ha estado presente en la población en una proporción relativamente estable <sup>71</sup>.

La **prevalencia** del trastorno delirante en España se estima en un 0,025%, mientras que en EEUU los datos arrojan un 0,032% <sup>72</sup>. Es decir, la paranoia es mucho menos frecuente que la esquizofrenia (prevalencia del 1%), y que los trastornos del estado de ánimo (prevalencia del 6%).

La **incidencia** anual del trastorno delirante es de 1 a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, y supone un 5% de todos los ingresos hospitalarios por psicosis no debidas a enfermedad médica o abuso de sustancias <sup>71</sup>.

La **edad** media de inicio está alrededor del final de la cuarta década de la vida, aunque puede iniciarse entre los 18 y los 90 años.

Existe una leve preponderancia de pacientes de **sexo** femenino. Muchos enfermos están casados y tienen un trabajo estable, e incluso exitosas carreras profesionales. No obstante, existe una moderada asociación entre los trastornos delirantes con inmigración reciente –y desconocimiento del idioma- y status socioeconómico bajo.

---

## 7. **ETIOLOGÍA DEL TRASTORNO DELIRANTE CRÓNICO**

---

Las causas del trastorno de ideas delirantes persistentes permanecen aún poco clarificadas, aunque los recientes avances en genética molecular han permitido postular nuevas hipótesis que parecen opciones prometedoras. Además, los pacientes que habitualmente reciben el diagnóstico de “paranoia” presentan con toda probabilidad una patología heterogénea donde predominan las ideas delirantes.

La principal diferenciación a realizar de este trastorno, desde el punto de vista etiológico, es con la esquizofrenia y con los trastornos del ánimo. Los datos epidemiológicos siempre pueden ayudarnos a este diagnóstico diferencial, ya que el trastorno delirante es mucho más infrecuente que los dos anteriores, es de comienzo más tardío que la esquizofrenia y tiene una predominancia del sexo femenino menor que en los trastornos del estado de ánimo <sup>71</sup>. Los datos más convincentes que se manejan proceden de estudios genéticos que analizaremos, realizados con familias en las que se constata una mayor prevalencia de este trastorno y de los rasgos de personalidad relacionados (susplicacia, celos, desconfianza...) en parientes de los pacientes afectos. Estos estudios no han aportado datos sobre mayor incidencia de esquizofrenia y trastornos del estado de ánimo en familiares de pacientes con trastorno delirante. Ni tampoco mayor incidencia de trastornos delirantes entre los familiares de pacientes esquizofrénicos <sup>73</sup>... Los seguimientos a largo plazo de pacientes con trastorno delirante crónico indican que el diagnóstico es relativamente estable. No obstante, una cuarta parte de los pacientes se reclasifican en la categoría de esquizofrenia, y un 8% en la categoría de trastornos del estado de ánimo <sup>73</sup>. Estos datos sugieren que el trastorno delirante no es simplemente el estadio inicial de cualquiera de los dos trastornos más comunes.

Asimismo, sugieren una alteración bioquímica similar en estas enfermedades, lo que ha llevado a explorar la hipótesis dopaminérgica como causa del trastorno delirante, similar a la esquizofrenia.

En cualquier caso, el primer análisis etiológico que se debe realizar es el despistaje orgánico de las ideas delirantes, ya que multitud de enfermedades sistémicas cursan en su evolución con ideas delirantes estructuradas, produciendo la entidad conocida como Trastorno Delirante Orgánico –también denominado “Trastorno de Ideas delirantes (esquizofreniforme) orgánico” (F 06.2 CIE-10)-. Evidentemente, si el trastorno delirante se debe a una enfermedad médica, su curso, pronóstico y tratamiento será bien diferente.

## **7.1. HIPÓTESIS ORGÁNICAS: IDEAS DELIRANTES EN ENFERMEDADES MÉDICAS**

Una gran variedad de enfermedades médicas y de sustancias, factores biológicos claramente determinados, pueden causar ideas delirantes. No obstante, la frecuencia de aparición de éstos síntomas es escasa, p. ejemplo, en la mayor parte de los tumores cerebrales. En cualquier caso, el trastorno delirante orgánico (o “debido a una condición médica”) es científicamente muy interesante ya que proporciona una explicación de los mecanismos neurobiológicos de los trastornos del pensamiento. Además, puede servir de modelo terapéutico para el tratamiento general de los trastornos delirantes crónicos. En general, el paciente afecto de un trastorno delirante orgánico se distingue de un delirante crónico de origen no orgánico por varios síntomas: cuando se debe a una condición médica, las ideas delirantes se acompañan de déficit cognitivo adquirido, déficits sensoriales y alucinaciones visuales, gustativas o táctiles.



Los pacientes con diagnóstico de trastorno delirante orgánico habitualmente no tienen antecedentes familiares de trastornos psicóticos, y sí tienen una edad de inicio más tardía, una mayor estancia media hospitalaria y una dosis media de antipsicótico menor que los delirantes no orgánicos<sup>71</sup>. De igual forma, el paciente con trastorno delirante orgánico se diferencia del esquizofrénico en una serie de detalles: tienen más síntomas de déficit intelectual, déficits sensoriales y alucinaciones visuales, gustativas o táctiles. Por el contrario, los pacientes esquizofrénicos suelen mostrar más aplanamiento afectivo, frialdad emocional, desorganización del pensamiento y alucinaciones auditivas.

Por todo ello, en la práctica diaria, es imprescindible recoger detalladamente todos los antecedentes somáticos en la historia clínica de todos estos pacientes...

**TABLA 1: Principales enfermedades médicas que pueden producir ideas delirantes subagudas o crónicas:**

---

#### ENFERMEDADES CEREBRALES

- Accidentes cerebrovasculares
- Convulsiones psicomotoras (ictales, postictales o interictales)
- Encefalitis paraneoplásica
- Encefalitis u otra infección del SNC (p. Ej.: neurosífilis)
- Encefalopatía por el VIH
- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Wilson
- Tumores cerebrales
- Vasculitis del SNC

## ENFERMEDADES METABÓLICAS

- Deficiencias vitamínicas (p. Ej. Déficit de tiamina, déficit de vitamina B<sub>12</sub>...)
- Encefalopatía hepática o urémica
- Hipoglucemia
- Hiponatremia
- Porfiria aguda intermitente

## ENFERMEDADES ENDOCRINAS

- Hipotiroidismo o hipertiroidismo. Hiperparatiroidismo
- Síndrome de Cushing

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- Lupus eritematoso diseminado
  - Tiroiditis autoinmune
- 

**7.1.1.** Las enfermedades neurológicas que más se asocian a las ideas delirantes son las que afectan al sistema límbico y a los ganglios basales. Las ideas delirantes de los pacientes que presentan patología neurológica en ausencia de deterioro intelectual tienden a ser complejas y similares a las del trastorno delirante puro. Por el contrario, los pacientes con una patología neurológica y deterioro cognitivo presentan ideas delirantes más simples de las observadas en el trastorno delirante crónico. Así, el trastorno delirante puede implicar patología del sistema límbico o de los ganglios basales en aquellos pacientes que tienen intacto el funcionamiento del córtex cerebral <sup>74</sup>.

Las investigaciones más recientes se centran en el circuito ganglios basales – tálamo-córtex cerebral y en el circuito cortico-estriatal-tálamo- cortical. Dichos circuitos conectan con el sistema dopaminérgico mesolímbico-mesoestriatal, cuyo mal funcionamiento produciría pensamiento delirante. Se ha estudiado la importancia del hipocampo en el sistema de memoria del lóbulo temporal medial, como “recipiente” del equilibrio de emociones aportado por la amígdala, y también como estructura clave en la integridad del funcionamiento cognitivo.

Por ello, se considera que el hipocampo podría ser un área fundamental en la génesis de pensamiento racional, opuesto al pensamiento delirante <sup>75</sup>. Otras causas más raras serían las neuropatías periféricas especialmente, las que afectan al plexo braquial en C6-C8 <sup>76</sup>. También poco frecuentes, pero muy duraderas e irrefutables, son las ideas delirantes producidas tras un traumatismo craneoencefálico.

El trastorno delirante puede aparecer como respuesta normal a experiencias anómalas en el ambiente, en el SNC o SNP. De este modo, si una persona experimenta sensaciones erróneas de ser seguido (por ejemplo, oír pasos), puede empezar a creer que le siguen. Esta hipótesis se basa en la presencia de experiencias similares a las alucinatorias que necesitan ser explicadas.

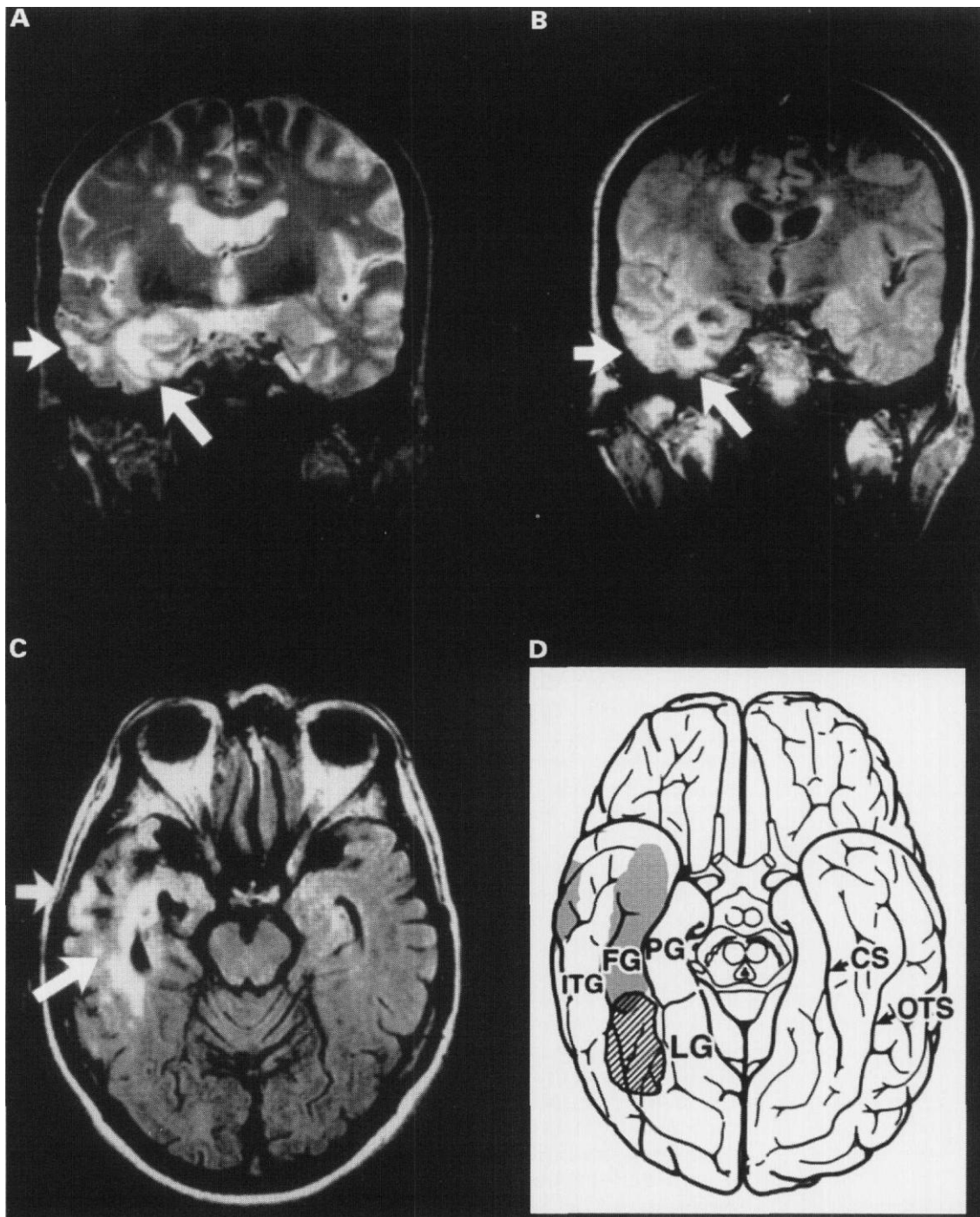
**7.1.1.1.** Una de las principales causas de síntomas delirantes son las enfermedades cerebrovasculares. Es obvio que muchos de quienes padecen síntomas delirantes orgánicos sufren de HTA, ya que esta predispone claramente a un ACV... En general, parece que los trastornos delirantes se asocian a lesiones patológicas de las estructuras subcorticales, dada la prevalencia del síntoma en cuadros como el Parkinson, la enfermedad de Huntington, las calcificaciones basales idiopáticas o la enfermedad de Wilson. Siguiendo novedosas investigaciones con RMN, actualmente se postula que los delirios se deben más a disfunciones del circuito neuronal y bioquímico cortico-subcortical que a grandes cambios estructurales <sup>77</sup>. De hecho, pocos de los pacientes estudiados con trastorno delirante orgánico tienen anomalías en el EEG <sup>78</sup>. Los circuitos neuronales más relacionados con la aparición del delirio son, hipotéticamente, el giro hipocámpico - cíngulo anterior y el circuito cortical fronto-dorso lateral, con conexiones a la sustancia negra, núcleo caudado, globus pallidus y tálamo. Estas estructuras funcionan en este sentido como una sola unidad, según recientes hallazgos de imagen mediante la nueva RMN <sup>77</sup>. Según las modernas pruebas de neuroimagen, casi no se observan lesiones en el lóbulo frontal de estos pacientes, y sí extensas lesiones en la sustancia blanca subfrontal de casi todos los pacientes estudiados <sup>79</sup>.

La existencia de aneurismas cerebrales en algunas ramas del polígono arterial de Willis, incluso de pequeño tamaño, ha sido señalada también, muy recientemente, como causa de ideación delirante de perjuicio, acompañada de irritabilidad, suspicacia e insomnio<sup>80</sup>.

En general, el trastorno delirante orgánico debido a cambios difusos cerebrovasculares se caracteriza por: aparición en edades tardías, escasos antecedentes familiares, curso agudo o subagudo y más comorbilidad con otras enfermedades médicas.

Los síntomas clínicos más descritos son <sup>81</sup>:

- La asociación de delirios y alucinaciones asociados a accidentes isquémicos en el área temporoparietal.
- Delirios de infestación o parasitosis asociados a cambios isquémicos en el área subcortical del hemisferio derecho.
- Síndrome de Capgras y síndrome de Fregoli tras infartos corticales en el hemisferio derecho. Estos “falsos reconocimientos” se han comprobado en pacientes con lesiones isquémicas en la parte anterior del giro fusiforme y en el giro temporal, a veces acompañado de atrofia hipocampal y parahipocampal (ver imagen en pág. 44). Estos problemas de identificación tendrían lugar por la interrupción de las conexiones de dichas áreas con el lóbulo temporal derecho –donde se sitúan la memoria a largo plazo y los mecanismos para “reclamar” la información necesaria para reconocimiento s faciales<sup>82</sup>.



MRI of the patient's brain. (A) A coronal T2 weighted image through the temporal lobe at the level of the hippocampus shows abnormal hyperintensity in the right middle and inferior temporal gyrus (small arrow in all figures) and fusiform gyrus (large arrow in all figures). (B) Proton density image of the same area as shown in A, illustrates enlargement of the right temporal horn (divided by cut into two sections as in C). There are also atrophic changes in the right hippocampus and parahippocampal gyrus and (not shown) in the fusiform gyrus. (C) Axial FLAIR image through the temporal lobe at the level of the inferior tip of the temporal horn shows the anteroposterior extent of hyperintensity in the right inferior temporal and fusiform gyri. (D) Schematic illustration of the inferior surface of the brain demonstrates the approximate extent of the damage (grey shade) in the fusiform gyrus as derived from the MRI in comparison with the putative location and extent of the fusiform face (hatched) area.<sup>14</sup> CS=collateral sulcus; FG=fusiform gyrus; ITG=inferior temporal gyrus; LG=lingual gyrus; OTS=occipitotemporal sulcus; PG=parahippocampal gyrus.

Imagem tomada de: (81) Kuan-Pin, S. et al.: "Magnetic resonance imaging findings in patients with delusional disorder due to cerebrovascular disease". Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2001, n. 55, pp. 121-126.

En definitiva, tras un infarto cerebral múltiples síntomas delirantes pueden aparecer, siendo uno de los más recientemente descritos el delirio de infestación o parasitosis. Un interesante caso respondió muy adecuadamente al uso de quetiapina y sertralina <sup>83</sup>.

**7.1.1.2.** Los tumores cerebrales que frecuentemente producen síntomas delirantes son los de localización frontal, en especial los meningiomas, produciendo a veces claros signos de síndrome de Capgras o “delirio de sosias” <sup>84</sup>. Una vez extirpado el tumor, habitualmente la ideación delirante desaparece por completo. Si en lugar de un tumor primario se trata de una metástasis, esa ideación delirante se acompañará de síntomas confusionales, por el edema acompañante de la metástasis. De todas formas, los tumores se asocian con menos frecuencia a alteraciones psicopatológicas que las enfermedades cerebrovasculares que afectan a un volumen similar de tejido cerebral <sup>85</sup>.

En cualquier caso, también se han detectado síntomas psicóticos similares en tumores diencefálicos de la línea media que implican estructuras subcorticales relacionadas con el sistema límbico, como el tálamo, hipotálamo y las regiones paraventriculares <sup>86</sup>. Las ideas delirantes en estos tumores suelen acompañarse de alteraciones afectivas, cambios de personalidad e incluso mutismo acinético.

**7.1.1.3.** La epilepsia es una enfermedad que, en ocasiones, se acompaña de síntomas psicóticos (ictales, postictales, o, especialmente, interictales). Múltiples estudios han mostrado que existe más psicopatología en los pacientes epilépticos que en la población general <sup>87</sup>. Los pacientes con crisis parciales cuyo foco epileptógeno esté localizado en el lóbulo temporal tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos psicóticos <sup>88</sup>. Suele predominar en mujeres y en personas zurdas. Otros factores de riesgo serían:

- Localización en el lóbulo temporal izquierdo, o localización bitemporal.
- Predominancia de crisis parciales complejas

- Presencia histopatológica de gangliogliomas o lesiones neuropatológicas focales (valorables gracias a RMN)
- Aparición en edades tempranas (antes o durante la pubertad): el impacto de la epilepsia refractaria al tratamiento sobre un cerebro con un córtex prefrontal todavía inmaduro es mucho mayor.

Entre los pacientes epilépticos que desarrollan sintomatología delirante no son frecuentes las convulsiones febriles, y suele transcurrir poco tiempo entre la primera crisis epiléptica y el establecimiento definitivo de crisis recurrentes<sup>88</sup>. En cualquier caso, conviene distinguir claramente la psicosis post-ictal (o estado confusional post-ictal), de rápida resolución, de la psicosis crónica inter-ictal, que se asemeja en muchas ocasiones a un trastorno delirante crónico. Los pacientes con psicosis simplemente post-ictales suelen sufrir mucho menos deterioro de su vida ordinaria, y puntuar más alto en los test neuropsicológicos (inteligencia verbal y manipulativa del WAIS)<sup>89</sup>.

Se ha estimado que un 16% de los pacientes con epilepsia temporal refractaria al tratamiento desarrolla síntomas psicóticos crónicos, los cuales son más frecuentes en períodos de escasa o nula actividad convulsivante. Y se ha observado que hay una cierta predominancia de un foco bitemporal<sup>88</sup>. Asimismo, la presencia de hamartomas o gangliogliomas de localización temporal en estos pacientes epilépticos favorece la aparición de psicosis crónica<sup>89</sup>. Curiosamente, parece que cuando lo que concurre es una esclerosis del cuerno de Ammon o esclerosis mesotemporal, el riesgo de psicosis disminuye. Aunque es universalmente aceptado que la vulnerabilidad para desarrollar una psicosis se ve incrementada cuanto más extenso sea el daño cerebral... Estudios conducidos con RMN (Fiordelli et al., 1993) en pacientes esquizofrénicos y delirantes crónicos hallaron psicosis más severas en aquellos pacientes que sufrían una reducción bilateral del volumen hipocampal<sup>90</sup>. Siguiendo este razonamiento, la presencia de masas extrañas en ambos lóbulos temporales predispone en mayor grado a las psicosis inter-ictales, siendo estas masas un ejemplo de “epileptogénesis secundaria”. Por tanto, la extensión del foco epileptógeno al otro lóbulo temporal se podría considerar producto de un proceso de “kindling”<sup>90</sup>. Este mecanismo sería tan relevante como el que produce síntomas psicóticos primarios en el sistema límbico...

La relativa ausencia de convulsiones febriles entre los pacientes epilépticos con psicosis crónicas inter-ictales proporciona otra pista sobre los mecanismos que desarrollan los síntomas delirantes de estos pacientes: está asumido que la acción inespecífica de las neuronas hipocampales CA 1 sobre el córtex de asociación parieto-occipito-temporal es crucial para la neurofisiología de la consolidación de la memoria. Se ha sugerido que el desarrollo de síntomas delirantes crónicos podría ser debido a la hiperactividad de esas neuronas hipocampales<sup>91</sup>.

Es interesante comprobar que, histológicamente, los pacientes epilépticos con convulsiones febriles (los no psicóticos o los de psicosis post-ictales) sufren una pérdida específica de esas neuronas CA 1 del hipocampo. Por tanto, se podría especular que la actividad interictal epileptiforme podría resultar en una mayor actividad de esas neuronas hipocampales y así contribuir a la formación de delirios (ya que el número de esas células no están reducidas, ya que los pacientes con psicosis inter-ictal raramente sufren convulsiones febriles).

Una cuestión todavía no dilucidada es si la presencia de crisis muy recurrentes tiene un efecto muy deletéreo en determinadas áreas cerebrales-en contraste con las crisis aisladas-, contribuyendo al desarrollo de la psicosis, o es sólo un epifenómeno. ¿Una mayor prevención de la recurrencia de las crisis evitaría el desarrollo de psicosis crónicas inter-ictales?. Otra pregunta se plantea: ¿es la psicosis post-ictal en sí misma un riesgo para desarrollar psicosis inter-ictal crónica?

**7.1.1.4.** La encefalopatía por VIH puede acontecer incluso en pacientes seropositivos que no han desarrollado todavía el SIDA como enfermedad. No obstante, los síntomas de psicosis y otros síntomas neuropsiquiátricos son más frecuentes en estadios avanzados de la enfermedad. Las ideas delirantes de corte paranoide pueden acompañarse de alteraciones emocionales, incoherencia y disgregación del lenguaje, alucinaciones o conducta desorganizada<sup>92</sup>. Cuando aparecen síntomas como la hipovigilia, confusión, desorientación temporo-espacial o alucinosis visual, estamos ante un caso de delirium. Los principales hallazgos de laboratorio en el LCR que deben motivar la alarma son: pleiocitosis cerebroespinal, hiperpoteinorraquia, Ig elevadas y bandas oligoclonales.



**7.1.2.** Las **enfermedades metabólicas** también se acompañan a veces de síntomas delirantes. Las más importantes en este sentido son:

**7.1.2.1. Enfermedad de Wilson:** La degeneración hepatolenticular es un desorden neurodegenerativo hereditario del metabolismo del cobre. Las manifestaciones psiquiátricas preceden en ocasiones a los síntomas y signos neurológicos. Alrededor de un 50% de los pacientes que sufren la enfermedad de Wilson tiene algún desorden mental<sup>93</sup>, y muchos de ellos reciben tratamiento con neurolépticos. La ideación delirante se presenta en raras ocasiones de forma única, siendo más comunes otros síntomas como desórdenes afectivos, cambios de personalidad y deterioro cognitivo (especialmente déficits en la memoria a largo plazo<sup>93</sup>. La temática delirante más frecuente es la de perjuicio, y suelen ser ideas notablemente estructuradas e irreductibles a la crítica, aunque puedan responder bien a tratamiento antipsicótico<sup>94</sup>. Asimismo, el tratamiento farmacológico de la propia enfermedad de Wilson suele ser efectivo contra los síntomas psicóticos, especialmente la penicilamina o el zinc<sup>95</sup>.

**7.1.2.2. La deficiencia de vitamina B12:** La deficiencia de cobalamina o vitamina B<sub>12</sub> surge como consecuencia del fallo de las células de la mucosa gástrica para segregar una sustancia específica, el factor intrínseco, necesario para la correcta absorción de la vitamina B<sub>12</sub> en el ileon. La anemia perniciosa o megaloblástica producida por esta hipovitaminosis se asocia con frecuencia a síntomas de depresión, manía, demencia y psicosis. Por tanto, la determinación de los niveles séricos de B12 (valores normales = 200-950 pg/ml) debería ser prueba obligatoria en todo paciente con trastornos mentales orgánicos y síntomas psiquiátricos atípicos o fluctuantes. Los síntomas psiquiátricos de la anemia perniciosa pueden acontecer incluso meses antes que las manifestaciones de neurológicas y hematológicas de la anemia perniciosa.

Dos de los sistemas delirantes más descritos en esta deficiencia vitamínica son el síndrome de Capgras y la ideación delirante de persecución<sup>96</sup>. La terapia con vitaminas –1000 ng/día de hidroxycobalamina durante diez días- consigue la práctica remisión de este trastorno delirante, aunque hay casos que se cronifican.

**7.1.2.3.** Las *porfirias* agudas son enfermedades en las que se produce una anómala síntesis del grupo “hemo” de la hemoglobina. La *porfiria aguda intermitente* (PAI) es la más común de las cuatro formas de neuroporfiria, siendo causada por la deficiencia del enzima porfobilinógeno desaminasa (PBGD) en los eritrocitos. Su diagnóstico es analítico, observándose un exceso de ácido alfa-aminolevulínico (ALA) y de porfobilinógeno (PBG) en orina. El síntoma más común durante un ataque es el dolor abdominal (90% de los casos), siendo comunes la neuropatía periférica, disfunción autónoma y los síntomas psiquiátricos (en el 25% de los casos se dan psicosis, ansiedad, depresión, agitación o delirium)<sup>97</sup>. No obstante, en ocasiones sólo son evidentes los síntomas de psicosis, por lo que se suele instaurar un tratamiento con sospecha de esquizofrenia, siendo infradiagnosticada la PAI por este motivo... Por sus características neuropsiquiátricas la porfiria recibe el sobrenombre de “pequeña simuladora” –del mismo modo que a la sífilis se le conoce como “la gran simuladora”-. Por eso es relativamente frecuente no filiar adecuadamente la causa de esos síntomas psicóticos, y tratarlos con neurolépticos directamente. Y, paradójicamente, muchos de esos fármacos (perfenazina o risperidona, p. Ej) exacerbaban los accesos agudos de PAI. Las ideas delirantes más frecuentes en pacientes afectados de PAI son las ideas de grandeza, acompañadas de trastornos formales del pensamiento<sup>98</sup>.

Un célebre caso de porfiria variegata asociado a ideas delirantes fue el del rey Jorge III de Inglaterra (1738-1820). Su enfermedad fue la más que probable causa de la pérdida de las trece colonias norteamericanas y de la llamada “crisis de la Regencia” en 1788. Aunque otros estudios médico-históricos apuntan al envenenamiento con arsénico como una causa coadyuvante...<sup>99</sup>.

### **7.1.3. Alteraciones hormonales:**

**7.1.3.1.** El *hipotiroidismo* no sólo se asocia a trastornos afectivos. El síndrome de la psicosis asociada a la deficiencia tiroidea se reconoció en adultos por vez primera en 1888. Fue descrita minuciosamente por Asher<sup>100</sup> (“la locura del mixedema”, 1949). Ahora también está documentada en niños (Smith y Beattie, 1998) y adolescentes<sup>101</sup> (Dali-Gottfried and Luder, 2000). La psicosis en el hipotiroidismo no es específica, reflejando una vía etiológica común con otros trastornos. En cualquier caso, al administrar L T<sub>4</sub> a estos pacientes los síntomas mejoran claramente, en paralelo a la reducción de los niveles de TSH. De alguna forma, el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea tiene un efecto protector frente a la recurrencia de los delirios y otros síntomas psicóticos<sup>102</sup>. El contenido de los delirios típicos en los hipotiroideos no es estadísticamente distinto que el de los pacientes delirantes sin patología tiroidea<sup>102</sup>.

**7.1.3.2.** El *síndrome de Cushing* o hipercortisolemia se caracteriza por una característica obesidad abdominal, con estrías rojo-vinosas, hipertensión arterial, hipocaliemia y síntomas psiquiátricos. De éstos últimos, la irritabilidad, el pensamiento tangencial y las ideas delirantes de perjuicio o grandiosidad son muy comunes<sup>103</sup>. Independientemente del tratamiento con neurolépticos (olanzapina, risperidona) es imprescindible tratar el trastorno de base, p.Ej. con ketoconazol como inhibidor de la síntesis de cortisol. La mejora de los síntomas delirantes se correlaciona con una reducción de la concentración de cortisol salival. Esta prueba debería ser periódica mientras dure el tratamiento del síndrome de Cushing.

#### **7.1.4. Enfermedades autoinmunes:**

**7.1.4.1.** El *lupus eritematoso disseminado* produce de forma frecuente manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. La fisiopatología del trastorno delirante en los pacientes afectos de LES no es muy conocida todavía. La hipótesis más sólida apunta a la acción de los anticuerpos ribosomales anti-proteína P, que afectarían a determinadas neuronas de ciertas localizaciones cerebrales, especialmente el lóbulo temporal medial<sup>104</sup>. Estudios realizados con SPECT (utilizando Tc 99) han mostrado que en estos pacientes existe un reducido flujo sanguíneo encefálico, a nivel regional: las zonas más afectadas serían el tálamo y el giro cingulado posterior<sup>105</sup>. Otras manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus pueden ser la manía, la histeria de conversión y la psicosis aguda. En cualquier caso, tener conocimiento del lupus en el curso de un trastorno delirante orgánico tiene importantes consecuencias terapéuticas, particularmente en el uso de altas dosis de corticoesteroides. Los problemas psiquiátricos resultantes del tratamiento esteroideo afectan al 3-6% de los pacientes tratados con estos fármacos<sup>106</sup>. En ocasiones, es complicado diferenciar dichos problemas de la propia psicosis lúpica. En caso de duda, algunos autores recomiendan incrementar la dosis de esteroides y esperar una respuesta clínica a lo largo de los siguientes días. Otros abogan por reducir rápidamente la dosis de esteroides, para simplemente eliminar el presumible efecto adverso de dicho tratamiento farmacológico<sup>106</sup>. En cualquier caso, existe una correlación positiva entre los bajos niveles de albúmina y la gravedad de los síntomas psiquiátricos inducidos por los esteroides. Lewis et al. encontraron un 37% de incidencia de efectos adversos de los esteroides en aquellos pacientes cuya albúmina era inferior a 25 g/l, y sólo un 15% de incidencia en pacientes con mayores niveles de albúmina sérica<sup>107</sup>. Esto sucede porque la albúmina tiene una baja afinidad por los esteroides, pero una gran capacidad para transportarlos.

Dichos esteroides son biológicamente inactivos cuando circulan en el plasma ligados a la albúmina. Por tanto, la fracción libre (y activa) de los esteroides es mayor en pacientes con niveles bajos de albúmina, lo cual expone a padecer más efectos adversos...

Curiosamente, hay una incidencia mucho más baja en pacientes tratados con esteroides pero por otras enfermedades (EPOC, p. Ej), las cuales no cursan con niveles bajos de albúmina.

**7.1.4.2.** La *Encefalitis de Hashimoto*, provocada por una tiroiditis autoinmune, también puede ser una noxa de ideas delirantes más o menos cronificadas, cuya patocronia la determina el tiempo de resolución del cuadro inflamatorio. Se ha descrito como un síndrome de encefalopatía y altas concentraciones séricas de anticuerpos anti-tiroideos, la cual mejora con terapia de glucocorticoides. En cualquier caso, no hay evidencia de que los anticuerpos tengan un rol en la patogénesis, pero podrían ser marcadores de otros desórdenes autoinmunes que afecten al encéfalo<sup>108</sup>. La primera descripción de la enfermedad fue proporcionada por Brain et al. y sólo han sido descritos 105 casos hasta nuestros días<sup>109</sup>. Además de los síntomas psicóticos, son frecuentes otros síntomas como el mioclonus, las crisis epilépticas, el deterioro cognitivo o los trastornos del nivel de conciencia. Hay varias hipótesis etiológicas que tratan de explicar la aparición de síntomas delirantes en esta enfermedad<sup>108</sup>:

- a) El edema cerebral localizado
- b) La vasculitis autoinmune multifocal
- c) El efecto tóxico del TRH hipotalámico (o factor liberador de tirotropina)
- d) Efectos inflamatorios similares a los de la encefalomielitis aguda diseminada.

En las pruebas de neuroimagen, encontramos el SPECT muy adecuado para su diagnóstico: suelen encontrarse muchas áreas hipoperfundidas, que coinciden con zonas hipoecoicas en la ultrasonografía.

En definitiva, la encefalitis de Hashimoto debería ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de las causas de ideas delirantes, puesto que es una enfermedad tratable. Para su diagnóstico, es necesario un estudio inmunotiroideo completo: anticuerpos antinucleares, anticuerpos antineutrófilo citoplasmático, anticuerpos antiperoxidasa y, por supuesto, un perfil de hormonas tiroideas.

## **7.2. HIPÓTESIS GENÉTICAS DEL TRASTORNO DELIRANTE CRÓNICO**

La etiología del trastorno delirante crónico desde el punto de vista genético y molecular permanece sin ser aclarada completamente. En los estudios más recientes, se intenta encontrar una vía común que explicara, al mismo tiempo, las causas moleculares de la esquizofrenia y de la paranoia, hallando polimorfismos génicos comunes a ambos trastornos.

Tras décadas de estudio, se asume de forma casi universal la hipótesis dopaminérgica como explicación biológica de la aparición de la esquizofrenia<sup>110</sup> (Carlsson, 1988). Esta hipótesis es apoyada parcialmente por el hecho de que la acción de los neurolepticos, quienes bloquean los receptores dopaminérgicos, disminuyen los síntomas de la esquizofrenia<sup>110</sup>. También apoya esta teoría la evidencia indirecta de que la administración repetida de agonistas dopaminérgicos (anfetaminas, cocaína) produce el desarrollo de síntomas paranoides<sup>111</sup> (Sato et al., 1992). De dichos síntomas, las ideas delirantes de perjuicio son las más susceptibles de ser producidas mediante el “mecanismo dopaminérgico”<sup>112</sup>. Partiendo de esta base de trabajo, se pretende extrapolar al trastorno delirante crónico lo ya averiguado en el campo de la esquizofrenia. Y, al mismo tiempo, clarificar el rol real del sistema dopaminérgico en los síntomas tan heterogéneos de las psicosis esquizofrénicas. Al fin y al cabo, la paranoia se caracteriza por la aparición de un trastorno monosintomático (ideas delirantes) sin ir acompañado de otros síntomas esquizofrénicos. Por ello, es un buen modelo clínico para investigar el señalado mecanismo dopaminérgico responsable de los síntomas paranoides.

No obstante, esta vía etiológica común no explicaría completamente el origen de ninguno de los dos trastornos, puesto que existen importantes diferencias sintomáticas entre ellos, especialmente en lo relativo al deterioro cognitivo (inexistente en la paranoia y acusado en la esquizofrenia).

A pesar de ello, el monosintomático “trastorno delirante crónico” se ha convertido en una evidencia genético-molecular del papel de la dopamina en las psicosis.

**7.2.1. La hipótesis dopaminérgica** en la etiología de la paranoia viene avalada por diversos estudios genéticos y moleculares, que han tenido en cuenta varios factores:

- La respuesta clínica favorable de los síntomas delirantes crónicos a determinadas dosis de neurolepticos, especialmente a aquellos que bloquean fuertemente los receptores D2 <sup>113</sup>.
- El nivel plasmático de los metabolitos de la dopamina (sobre todo el ácido homovanílico) está elevado en los pacientes afectos de paranoia, y disminuye tras varias semanas de tratamiento con haloperidol (D2-agonista) <sup>114</sup>
- La frecuencia genotípica de determinados polimorfismos del gen del receptor de la dopamina( DR) en pacientes paranoicos coincide con la frecuencia de dichos polimorfismos en los pacientes esquizofrénicos. Esto es especialmente significativo en los genes DRD2 y DRD3<sup>114</sup>. Otros polimorfismos génicos muy estudiados han sido los del gen DRD4 en el exón 3, con diferencias significativas entre los alelos 2 y 7 ( $p= 0.004$ )<sup>114</sup>.
- También coinciden en esquizofrénicos y paranoicos numerosos polimorfismos del gen que codifica la tirosín-hidroxilasa (TH), enzima que sintetiza la dopamina<sup>115</sup>.

**7.2.1.1. La respuesta a neurolepticos** en los enfermos con diagnóstico de trastorno delirante crónico es buena cuando se utilizan como fármacos potentes agonistas dopaminérgicos que bloquean los receptores D2. Según diversos estudios, a pesar de la cronicidad de los síntomas, una dosis de haloperidol relativamente más pequeña que la utilizada en la esquizofrenia es efectiva para disminuir significativamente las ideas delirantes. Morimoto et al. hablan de 4,7 mg/día de haloperidol durante 65 días de tratamiento como dosis suficiente para la mejoría, mientras cifran en 12,7 mg/día de haloperidol durante 104 días como

dosis necesaria en la esquizofrenia<sup>114</sup>. Esta diferencia podría inducir a postular que en la génesis del trastorno delirante únicamente se produce una alteración primaria de la función dopaminérgica, mientras que en la esquizofrenia habría otros factores involucrados.

**7.2.1.2.** El *nivel plasmático del ácido homovanílico* (HVA) es un gran indicador del metabolismo de la dopamina. Dichos niveles aparecen elevados en los pacientes con trastorno delirante crónico, y ese aumento parece proporcional a la gravedad de los síntomas psicóticos<sup>114</sup>, síntomas medibles con escalas como la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)<sup>116</sup>. La forma más habitual de medición de los niveles de HVA en plasma (pHVA) es su determinación mediante cromatografía líquida, con análisis de detección electroquímica. Parece ser que los niveles de HVA en pacientes con trastorno delirante crónico (previamente al tratamiento) son más elevados que en individuos sanos<sup>117</sup>. Este dato se da especialmente en individuos diagnosticados de ideas delirantes crónicas de persecución, siendo menos significativo en los casos de ideas celotípicas o erotomaníacas<sup>117</sup>. Este nivel de HVA podría ser considerado como un “marcador de estado” en el trastorno delirante. En definitiva, varias evidencias se han objetivado ya a este respecto:

a) Los niveles de pHVA son directamente proporcionales a la severidad de los síntomas psicóticos<sup>118</sup> (Davidson et al., 1988)

b) En pacientes que responden bien al tratamiento, el pHVA disminuye conforme aumenta la dosis y tiempo de administración del neuroléptico<sup>119</sup> (Nagaoka et al. 1997)

c) El nivel de pHVA es mayor en psicosis no deficitarias como la paranoia que en psicosis deficitarias como la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme<sup>120</sup> (Thibaut et al. 1998).



**7.2.1.3.** El *polimorfismo de los genes del receptor de dopamina (DR)* es la hipótesis genética más estudiada en el campo de la paranoia. Para investigar la posible base genética que estaría detrás de la hiperfunción del sistema dopaminérgico en el trastorno delirante se han analizado numerosos polimorfismos del gen del receptor dopaminérgico, especialmente de los subtipos D2 y D3. Los polimorfismos más estudiados han sido el Ser311Cys<sup>121-123</sup> en el caso del gen DRD2 (Arinami et al., 1994) y el Ser9Gly<sup>123</sup> en el caso del gen DRD3 (Crocq et al., 1992). Para este estudio, el DNA de los sujetos estudiados se extrae de las células hemáticas de sangre periférica, por métodos habituales, y se estudia con la amplificación de la reacción en cadena de la enzima polimerasa (PCR) <sup>121</sup>.

El estudio posterior de los polimorfismos se realiza a determinada temperatura – 65° para el Ser311Cys, y 55° para el Ser9Gly-. La electroforesis se realiza con gel de agarosa al 2%. Los resultados de estos estudios arrojaron importantes datos:

a) La frecuencia del genotipo Ser311Cys del gen DRD2 es del 17,4% en pacientes con trastorno delirante. En el caso de enfermos de esquizofrenia, es de tan sólo el 6,3%, al igual que en controles sanos<sup>121</sup>. Es especialmente alta la incidencia de este polimorfismo génico en los pacientes delirantes del subtipo paranoide o de persecución (21,1%,  $p < 0.05$ ), mientras que apenas se encuentra en los del subtipo celotípico<sup>82</sup>. Esta mutación génica estaría relacionada con la sintomatología delirante independientemente del diagnóstico final. Ya que esta mutación provoca importantes alteraciones en el receptor D2, especialmente la internalización del receptor y la inhibición de la síntesis del AMPc, la transmisión de la señal dopaminérgica podría estar elevada en pacientes delirantes con dicha mutación génica.

b) La frecuencia del genotipo Ser9Gly del gen DRD3 es del 47,8% en pacientes con trastorno delirante (52,6% en los pacientes del subtipo paranoide, y 25% en los casos del subtipo celotípico). Comparativamente, la frecuencia de este genotipo en pacientes esquizofrénicos es del 47,9%, frente al 39% en sujetos sanos o controles, datos todos ellos significativos<sup>121</sup>. Aquellos sujetos homocigotos para el alelo Ser9Gly suelen tener un mayor nivel de pHVA que los heterocigotos<sup>124</sup> (Jonsson et al., 1996). Se ha demostrado que la mayor densidad de receptores dopaminérgicos D3 se sitúa en el sistema límbico, como autoreceptores que regulan la liberación pre-sináptica de la dopamina<sup>121</sup>.

La mutación génica Ser9Gly, y también la Ser9Ser, podrían ser uno de los genes etiológicos responsables del alto nivel de ácido homovanílico en plasma.

c) Con respecto a los polimorfismos del gen que codifica el receptor dopaminérgico D4 (DRD4), el más destacable son las variantes alélicas del Exón 3 largo, que se asocian con un mayor desarrollo de ideas delirantes<sup>125</sup>.

**7.2.1.4.** Los *polimorfismos del gen de la tirosin-hidroxilasa (TH)* tienen un papel tan importante como los de los genes DRD2 y DRD3. Se ha establecido una correlación significativamente positiva entre el polimorfismo timina-citosina-adenina-timina (TCAT) repetido en el primer intrón del gen de la TH<sup>115</sup> y el nivel de pHVA previo al tratamiento ( $r = 0,62$ ;  $p < 0.05$ ).

Esto es especialmente significativo cuando este polimorfismo se repite ocho o nueve veces en el citado intrón – alelos (TCAT)<sub>8</sub> y (TCAT)<sub>9</sub>.

En definitiva, aunque todavía son necesarias numerosas investigaciones al respecto, parece que los citados poligenes de los mecanismos pre y post-sinápticos del sistema dopaminérgico pueden estar directamente involucrados en la etiología del trastorno delirante.

**7.2.2. Hipótesis inmunogenética:** Basándose en el hecho objetivo de la aparición de síntomas delirantes en algunas enfermedades autoinmunes, algunas investigaciones<sup>126</sup> han apuntado al sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA) tipo I como una etiología común a los trastornos paranoides – esquizofrenia y trastorno delirante-.

**7.2.2.1.** El *sistema HLA (Human Leukocyte Antigen system)* es el más diverso y polimórfico sistema genético del cuerpo humano, con importantísimas implicaciones clínicas. El cluster del gen humano que lo codifica, el gen MHC o gen del complejo de histocompatibilidad mayor, ocupa una región de 4000 kb en el brazo corto del cromosoma 6 (banda 6p21.3). Contiene un total de 224 *loci* de

los cuales se expresan más de la mitad<sup>127</sup>. Una posible explicación de la asociación del sistema HLA con algunas enfermedades es la existencia de desequilibrio en el *linkage* o unión entre los alelos. En cualquier caso, la mayor parte de las enfermedades que han mostrado importantes asociaciones con los HLA, especialmente las reumatológicas, permanecen con etiologías y heredabilidad desconocidas. Numerosos investigadores han concluido que diversas enfermedades del SNC, incluyendo la esquizofrenia<sup>128</sup>, tienen una etiología mixta desde el punto de vista estrictamente biológico: etiología genética y etiología inmunológica –quizás activada por una infección viral<sup>129</sup>-. La psicosis, la depresión y la ansiedad, en definitiva, se han considerado como enfermedades autoinmunes en las cuales el sistema HLA sería de importancia capital.

Por ejemplo, un estudio<sup>130</sup> demostró que los pacientes en pleno brote agudo de esquizofrenia paranoide tenían una producción de interferón gamma sensiblemente inferior a la habitual. Esto indicaría la posibilidad clara de disfunciones inmunológicas en desórdenes paranoides.

**7.2.1.2.** La estimación de los principales *haplotipos de HLA en el trastorno delirante* ha sido posible gracias al recuento de frecuencias fenotípicas de cada alelo a partir de DNA obtenido de leucocitos mononucleares de la sangre periférica de estos enfermos<sup>126</sup>. Dichas frecuencias se han comparado con las frecuencias alélicas de personas sanas o controles, utilizando el test de Chi- cuadrado seguido del test exacto de Fisher. Los resultados muestran una gran elevación (60%) de la frecuencia del alelo HLA-A 03 ( $X^2 = 43,2$ ;  $p < 0.01$ ) en pacientes con trastorno delirante, comparativamente con sujetos sanos (15%). Estos datos obtenidos<sup>126</sup> son estadísticamente significativos. La asociación entre este alelo HLA y el desarrollo del trastorno delirante es muy grande (riesgo relativo o RR= 8,5). Asimismo, se ha observado un aumento menos llamativo de la frecuencia del alelo HLA-A 11 (24% en los pacientes con trastorno delirante frente al 12% en sujetos sanos o controles).

En cuanto a los alelos del locus B, el aumento más llamativo se da en el HLA-B 5001 (25% en sujetos enfermos frente al 15% en sanos o controles).

En el caso de enfermos con diagnóstico de esquizofrenia también se dan valores más altos del alelo HLA-A 03 (obteniéndose un  $RR = 6,14$ ), siendo muy coincidente en las estadísticas con las obtenidas en el caso de enfermos paranoicos. También es muy significativo el aumento de la frecuencia del alelo HLA-A 9. Otros alelos significativamente importantes en la esquizofrenia serían el HLA-B 07 y el HLA-B 13, aunque con menos significación estadística<sup>126</sup>.

Teniendo en cuenta que el sistema HLA juega un papel importantísimo en el control de infecciones y otras funciones inmunes, y que se acepta que un trastorno en el neurodesarrollo podría causar la esquizofrenia, quizás sería la interacción entre el sistema HLA y una infección prenatal o perinatal (que afecta el neurodesarrollo) la causa de la esquizofrenia<sup>131</sup>.

Esta hipótesis podría ser extrapolable al trastorno delirante, aunque su edad de aparición tardía sería un factor que iría en contra de esta hipótesis patogénica...

Además, los factores que afectan al neurodesarrollo- complicaciones obstétricas, recién nacido con bajo peso, crecimiento intrauterino retardado, infecciones maternas por virus influenzae- han sido estudiados en la esquizofrenia, pero no en el trastorno delirante crónico. No obstante, la altísima frecuencia del alelo HLA-A 03 en ambos trastornos –especialmente en la raza hindú-bengalí<sup>132</sup>- sugiere una causa inmunogenética común. Aunque es muy prematuro considerar el HLA-A 03 como un marcador genético del trastorno delirante, la fuerte asociación encontrada sugiere una gran susceptibilidad genética asociada a este alelo.

**TABLA 2:** Haplotipos HLA en la esquizofrenia y en el trastorno delirante<sup>126</sup>

| <b>Table 1 Percentage of allele frequency, chi square, RR values, and probability of <i>HLA-A</i> and <i>B</i> loci alleles in the patients and healthy control subjects</b> |            |                     |                  |           |        |             |
|--|------------|---------------------|------------------|-----------|--------|-------------|
| Disease type   | Allele     | Allele frequency, % |                  | $\chi^2$  | RR     | P           |
|  |            | Patients            | Control subjects |           |        |             |
| Delusional disorder  | A*01       | 3                   | 12               | 5.8378*   | 0.2268 | ns          |
|  | A*02       | 24                  | 23               | 0.0278    | 1.0572 | ns          |
|  | A*03       | 60                  | 15               | 43.2000** | 8.5000 | significant |
|  | A*11       | 24                  | 12               | 4.8780*   | 2.3157 | ns          |
|  | A*31       | 0                   | 8                | 8.3333**  | 0.0000 | ns          |
|  | B*07       | 17                  | 10               | 2.0980    | 1.8433 | ns          |
|  | B*08       | 14                  | 9                | 1.2281    | 1.6459 | ns          |
|  | B*13       | 12                  | 6                | 2.1978    | 2.1363 | ns          |
|  | B*1501     | 5                   | 13               | 3.9072*   | 0.3522 | ns          |
|  | B*27       | 5                   | 11               | 2.4456    | 0.4258 | ns          |
|  | B*35       | 5                   | 10               | 1.8018    | 0.4736 | ns          |
|  | B*44/4501  | 9                   | 5                | 1.2288    | 1.8791 | ns          |
|  | B*5001     | 25                  | 15               | 3.1250    | 1.8888 | ns          |
| Paranoid schizophrenia   | A*02       | 12                  | 28               | 10.6666** | 2.4812 | ns          |
|  | A*03       | 50                  | 14               | 56.2500** | 6.1428 | significant |
|  | A*24       | 8                   | 16               | 3.5087    | 4.0476 | ns          |
|  | A*11       | 32                  | 14               | 13.0434** | 4.5714 | ns          |
|  | B*07       | 22                  | 6                | 12.6984** | 5.7619 | ns          |
|  | B*08       | 14                  | 6                | 4.0000*   | 2.8518 | ns          |
|  | B*13       | 14                  | 4                | 6.7750**  | 4.4722 | ns          |
|  | B*1501     | 6                   | 16               | 5.8275*   | 2.8977 | ns          |
|  | B*35/*5301 | 6                   | 14               | 4.0000*   | 3.5064 | ns          |
|  | B*4001     | 0                   | 8                | 8.6956**  | 0.0000 | ns          |
|  | B*44/4501  | 14                  | 8                | 0.2710    | 7.6190 | ns          |
| **P < 0.01, *P < 0.05<br>ns = not significant.   |            |                     |                  |           |        |             |

| <b>Table 2 Significant haplotypes and delta values per 10 000 among delusional disorder patients and healthy control subjects</b> |        |        |          |                          |        |        |          |
|---|--------|--------|----------|--------------------------|--------|--------|----------|
| Patients with delusional disorder   |        |        |          | Healthy control subjects |        |        |          |
| Haplotype   | Values |        |          | Haplotype                | Values |        |          |
|   | HF     | Delta  | $\chi^2$ |                          | HF     | Delta  | $\chi^2$ |
| A*02 – B*07   | 234.03 | 119.97 | 1.43     | A*01 – B*1801            | 187.72 | 155.94 | 8.2      |
| A*03 – B*1801   | 248.19 | 98.11  | 0.81     | A*02 – B*07              | 164.35 | 101.48 | 1.81     |
| A*24 – B*5001   | 128.38 | 31.06  | 0.11     | A*02 – B*4001            | 118.65 | 68.63  | 1.03     |
| A*24 – B*07   | 101.22 | 36.61  | 0.22     | A*03 – B*1501            | 178.23 | 134.06 | 4.42     |
| A*24 – B*08   | 113.01 | 60.25  | 0.7      | A*03 – B*27/*7301        | 237.89 | 197.84 | 10.67    |
| A*24 – B*3701   | 124.16 | 83.04  | 1.80     | A*03 – B*3701            | 125.38 | 85.33  | 1.96     |
| A*26 – B*08   | 180.59 | 139.48 | 5.13     | A*23 – B*35/*5301        | 141.04 | 120.09 | 7.30     |
| A*26 – B*44/4501  | 137.06 | 110.98 | 5.03     | A*24 – B*4001            | 181.81 | 141.76 | 5.44     |
| A*11 – B*44   | 147.58 | 68.19  | 0.65     | A*11 – B*5001            | 123.55 | 81.90  | 1.73     |

### 7.3. HIPÓTESIS PSICODINÁMICAS DEL TRASTORNO DELIRANTE

#### 7.3.1. Contribuciones de Freud:

Las teorías psicodinámicas específicas suponen que los pacientes con trastornos delirantes se conciben como personas hipersensibles con unos mecanismos del yo concretos: proyección, negación y formación reactiva. Muchos de éstos pacientes terminan socialmente aislados, y con menos logros sociales de los esperables. En cualquier caso, Sigmund Freud concebía las ideas delirantes como parte de un proceso de curación, más que como síntomas de un trastorno, y, en 1896, describió la proyección como principal mecanismo de defensa presente en la *paranoia*<sup>53</sup>. Posteriormente, desarrolló su propia teoría acerca de las ideas delirantes, al leer la autobiografía del magistrado Daniel Paul Schreber, titulado *“Memorias de mi enfermedad nerviosa”*<sup>52</sup>. Freud teorizó que Schreber se defendía de tendencia homosexuales inconscientes mediante la negación y la proyección. De acuerdo con la teoría psicodinámica clásica, lo que subyace a la formación de ideas delirantes en un hombre y en una mujer es lo mismo.

Según las ideas de Freud, como la homosexualidad es conscientemente inadmisibles para algunos pacientes paranoides, el sentimiento masculino de “le quiero a él” es negado y, mediante la formación reactiva, es transformado en “no le quiero a él, le odio”. Posteriormente, mediante la proyección, este sentimiento se transforma en “no soy yo quien le odia, es él quien me odia a mí”. Si llegamos al estado paranoide completo, el sentimiento se convierte en un “soy perseguido por él”. Los pacientes son capaces después de racionalizar su ira odiando de forma consciente a aquellos que perciben que les odian<sup>92</sup>. En lugar de tomar conciencia de sus pulsiones homosexuales pasivas, rechazan el amor de cualquiera que no sea ellos mismos. Estos tres mecanismos de defensa podrían explicar la génesis de otros tipos de delirio.

Así, en el caso del delirio erotomaniaco el paciente cambia el “le quiero a él” por un “la quiero a ella”, y ese sentimiento, a través de la proyección, se convierte en un “ella me quiere a mí”<sup>53</sup>.

Freud también creía que la homosexualidad inconsciente era la causa de los delirios celotípicos<sup>53</sup>. En un intento de frenar estos impulsos amenazantes, el paciente se preocupaba por pensamientos de contenido celotípico. Así, el paciente elaboraría un “no le quiero a él; ella le quiere a él”. Freud creía que el hombre con el cual sospechaba el paciente que su mujer le era infiel, era un hombre hacia el cual el propio paciente se sentía atraído.

La evidencia clínica cotidiana no ha confirmado estas tesis de Freud. Gran número de éstos pacientes no tienen inclinaciones homosexuales en absoluto, y, estadística segura, la incidencia y prevalencia de la paranoia o trastorno delirante no es mayor en la población homosexual.

### **7.3.2. Contribuciones post- freudianas.**

Otros autores psicoanalíticos han puesto más énfasis en factores etiológicos de la paranoia muy alejados de la esfera sexual. Muchas observaciones realizadas por ellos en pacientes afectados de estos síntomas es que los paranoides pierden toda su confianza en las relaciones interpersonales. Se ha supuesto que esta desconfianza podría estar relacionada con un ambiente familiar hostil, bien por una madre muy controladora o por un padre sádico y distante<sup>133</sup>.

Los pacientes con un trastorno delirante utilizarían los tres mecanismos de defensa descritos por Freud como una defensa contra la agresión, la necesidad de dependencia y los sentimientos de afecto, y para transformar la necesidad de dependencia en una firme independencia. La negación se utilizaría para aliviar la conciencia del sufrimiento ante una realidad dolorosa. Consumidos por la ira, los pacientes paranoides proyectan su resentimiento y su ira sobre los demás, y este uso de la proyección les protege de reconocer impulsos inaceptables en ellos<sup>134</sup>.

Acerca de la hipersensibilidad y los sentimientos de inferioridad existe la hipótesis de que, mediante los mecanismos de formación reactiva y proyección, conducen a delirios de grandeza y megalomaníacos<sup>134</sup>.

Se sugirió también que los delirios de contenido erotomaníaco son sustitutos de las ideas de rechazo. Recogiendo esta idea, algunos psiquiatras infanto-juveniles han postulado posteriormente que los niños de los que se espera un rendimiento muy elevado, y que son castigados de forma inmerecida cuando fracasan, podrían desarrollar fantasías elaboradas para reforzar su autoestima dañada<sup>135</sup>. Estos pensamientos secretos pueden convertirse en delirios sistematizados. Los delirios críticos y amenazantes suelen entenderse como proyecciones de las críticas del superyó<sup>135</sup>.

Los delirios paranoides de pacientes de sexo femenino incluyen en ocasiones acusaciones de prostitución. La teoría psicodinámica afirma que cuando, de niña, la paciente paranoide buscó en su padre el amor maternal que no podía recibir de su madre, aparecieron deseos incestuosos. Entonces, los posteriores contactos heterosexuales son una reminiscencia inconsciente de esos deseos incestuosos de la infancia: la paciente se defiende de estos deseos a través de las proyecciones del superyó que la acusan de prostituirse<sup>133</sup>.

Los delirios somáticos podrían explicarse, desde la perspectiva psicodinámica, como una regresión al estado narcisista infantil, en el cual el niño no se siente emocionalmente implicado con los demás y está fijado en su propio físico<sup>135</sup>. En los delirios erotomaníacos, el amor puede ser conceptualizado como un amor narcisista proyectado que se utiliza como defensa contra la baja autoestima y el daño narcisista grave<sup>136</sup>. Los delirios de grandeza podrían ser una regresión a los sentimientos de omnipotencia de la infancia, período de la vida en la que suelen predominar sentimientos de grandeza<sup>135</sup>.



### **7.3.3. La “pseudocomunidad paranoide” de Cameron.**

Norman Cameron describió siete situaciones que favorecían la aparición y desarrollo de los trastornos delirantes<sup>137</sup>:

- 1) Una mayor expectativa de recibir un trato sádico
- 2) Situaciones sociales que aumenten la desconfianza y la suspicacia
- 3) El aislamiento social
- 4) Situaciones que incrementen la envidia y los celos
- 5) Situaciones que disminuyan la autoestima
- 6) Situaciones que hacen ver a las personas sus propios defectos en los otros
- 7) Situaciones que aumenten el potencial para la rumiación de probables significados y motivaciones.

Cuando la frustración derivada de la combinación de alguna combinación de estas situaciones excede los límites que la persona puede tolerar, aparece la ansiedad y el retraimiento: creen que algo va mal y buscan una solución para el problema. La cristalización del sistema delirante ofrecería ya una solución<sup>137</sup>. En la elaboración del delirio se incluyen personas imaginarias y la atribución de motivaciones malévolas, tanto a las personas reales como a las imaginarias. Así, se crea una organización que se conoce como “pseudocomunidad”, es decir, una comunidad de conspiradores<sup>137</sup>. Esta entidad, hipotéticamente, liga los miedos proyectados y los deseos que justifican la agresividad del paciente y proporcionan u objeto tangible para su hostilidad.

#### 7.3.4. Aportaciones de Jacques Lacan:

La publicación en 1932 de su tesis doctoral titulada “De la psicosis paranoica en sus relaciones con la personalidad”<sup>138</sup> supuso un avance muy significativo en el estudio de la personalidad paranoide, sus causas, y su posterior evolución hacia delirios sistematizados. La descripción del “caso Aimée” y su teoría sobre la paranoia del autocastigo le hicieron mundialmente famoso.

Lacan intentó integrar los postulados existentes en su época acerca de las psicosis como cuadros determinados por un proceso orgánico con las ideas acerca de la psicosis paranoica como una reacción de la personalidad. Según sus hipótesis, las reacciones de la personalidad paranoide se caracterizaban por su inserción en un desarrollo psicológico comprensible, por su dependencia de la concepción de sí mismo que tiene el sujeto y de la tensión propia de sus relaciones con el medio social<sup>139</sup>. Lacan afirmó que *“un delirio no es un objeto de la misma naturaleza que una lesión física, que un punto doloroso o un trastorno motor. Traduce un trastorno electivo de los comportamientos más elevados del enfermo: sus actitudes mentales, sus juicios, su conducta en sociedad. Más aún: el delirio no expresa este trastorno directamente, sino que lo significa a través de un simbolismo social”*<sup>138</sup>. Con ideas básicas como la anterior sentó las bases para la descripción de una etiología multidimensional de los trastornos delirantes.

Acerca de la *irreductibilidad* del delirio, postuló que la acción perturbadora de la afectividad sobre la aprehensión de conocimientos e ideas del mundo externo creaba las bases para esa característica del delirio, más o menos duradera, más o menos profunda. Es decir, que la clínica paranoide estaría condicionada por las disposiciones íntimas del enfermo y su “estabilidad afectiva” particular. Concedió un papel muy importante a la *emoción* como factor patogénico. Comparaba su importancia en las psicosis paranoides con su importancia en los trastornos vasculares, y definió la emoción en las psicosis como una “reacción de alergia mental”. Además, señaló los *factores constitucionales* del enfermo como causa fundamental en este trastorno. En esta línea, reconocía que *“la paranoia sí estaría condicionada por un proceso de naturaleza orgánica. Este proceso es menos grave, menos aparente que los que se impone reconocer en las psicosis maníaco-depresivas, en la esquizofrenia o en las psicosis de origen tóxico, pero es de la misma naturaleza.”*

*En todas estas psicosis el laboratorio ha revelado alteraciones humorales o neurológicas, funcionales si no lesionales.”*<sup>138</sup>. En esta línea, concedía un papel primordial a los factores endocrinos, resaltando que muy a menudo las psicosis paranoides se declaran en el momento en que se vive un período crítico en la evolución genital. Otros autores preteritos, como Kant o Kleist, ya habían puesto en evidencia el papel de la menopausia como elemento esencial en el determinismo de la paranoia<sup>140</sup>.

#### **7.3.4.1. Examen clínico del “caso Aimée”**

Lacan examinó minuciosamente el caso de una mujer de 38 años de edad que había sido ingresada en la clínica del Asilo Saint-Anné (París) tras agredir con arma blanca a una conocida actriz de teatro de la época, hacia la cual había desarrollado estructurados e irrefutables delirios de grandeza, de persecución y celotípicos. Al mismo tiempo, la paciente A. mostraba *“una integridad intelectual completa en las pruebas de capacidad, con la atención siempre vigilante”*<sup>138</sup>. El inicio del cuadro delirante fue precipitado nueve años atrás, al fallecer durante el parto el hijo que la paciente siempre había anhelado. Aimée ya imputó esa desgracia *“a mis enemigos”*. A partir de entonces, permaneció *“hostil, muda, encerrada en sí misma durante días enteros”*. Su segundo embarazo le produjo un estado de angustia similar, aunque finalmente dio a luz a un niño sano, al cual se entregó *“con ardor apasionado”*. En muy poco tiempo, Aimée comienza a pensar, de forma compleja y sin fundamento, en múltiples “enemigos” que tratan de dañarle y arrebatarse a su niño, a los cuales casi presenta denuncias en los oportunos tribunales. Paralelamente, fueron creciendo las falsas interpretaciones y el convencimiento de su valía como escritora, carrera por la cual pensó en emigrar a los Estados Unidos. Desde su traslado profesional a París, seis años antes del atentado a la famosa actriz, comenzó a desarrollar una importante organización delirante que precedió al acto fatal... Según ella, la actriz *“había amenazado repetidas veces a mi hijito”*, a pesar de que dicha actriz nunca había tenido relación directa o indirecta con Aimée. *“Un día —relató la paciente— estaba trabajando yo en la oficina, al mismo tiempo que buscaba de dónde podían venir esas amenazas contra mi hijo, cuando de pronto oí que mis colegas hablaban de la señora actriz. Entonces comprendí que era ella la que estaba en contra de nosotros...”*

*Algún tiempo antes de esto, en la oficina, yo había hablado mal de ella. Todos la declaraban fina, distinguida... Yo protesté, diciendo que era una puta. Seguramente por eso la traía contra mí.”*

Un factor que pudo contribuir a la génesis del delirio fue la propia escala de valores de la paciente, a quien le horrorizaba la desmedida importancia que en la vida pública se daba a “los artistas”. Sea como fuere, el delirio interpretativo prosiguió su marcha, con sintomatología ansiosa acompañante y gran hiperactividad (fruto de la cual la paciente escribió numerosas producciones literarias). Las interpretaciones delirantes surgían de la lectura de periódicos y carteles, de las fotografías que publicaban de la actriz... Incluso A. afirmó haber leído en un periódico la noticia de que *“mi hijo iba a ser asesinado porque yo era una maldiciente y una inmoral... Justo cuando esa actriz actuaba al lado de mi casa, para provocarme”*. Aunque al principio sus interpretaciones delirantes fueron fragmentarias, inmediatas e intuitivas, se fue conformando progresivamente un sistema delirante que incluyó también un delirio erotomaniaco hacia el príncipe de Gales quien, además, iba a facilitarle su ansiada carrera de novelista...

La etiopatogenia de tan complejo cuadro delirante fue analizada por Lacan con rigor, sin encontrar anomalías somáticas que justificasen todos esos síntomas, excepto un moderado bocio sin tratamiento y un acusado cafeinismo. Descartados los diagnósticos de “parafrenia” y “psicosis esquizofrénicas” por la conservación cognitiva y su buen contacto con la realidad fuera de la temática delirante, también descartaron una “psicosis maniaco-depresiva”<sup>138</sup>. Así, el cuadro quedó enmarcado en el grupo de las Psicosis paranoicas, *“por su sistematización, su egocentrismo, su desarrollo lógico sobre premisas falsas, y por la movilización tardía de los medios de defensa”*<sup>138</sup>. En el marco de la paranoia, el presente caso tenía mucho de un “delirio de interpretación” tal y como lo describieron Sérieux y Capgras:

- Interpretaciones delirantes, múltiples y diversas, primitivas y predominantes.
- Concepciones delirantes y variadas, en las cuales parece secundaria la idea directriz.
- Entremezclamiento de los temas de grandeza y persecución
- Falsedad e inverosimilitud de la novela delirante
- Conservación del sentido moral y de los vínculos asociativos del pensamiento, sin deterioro de la cognición
- Extensión progresiva del delirio, transformación del mundo exterior



*Jacques Lacan (1901- 1981)*

7.3.4.2. *Teorización lacaniana acerca de las anomalías de personalidad. La paranoia de autocastigo.*

Lacan dedujo numerosos postulados a partir del análisis del “caso Aimée”, siempre fiel al postulado clásico de que *“la naturaleza de la curación nos desvelará la naturaleza de la enfermedad”*. Contrariamente a muchos otros casos similares, A. Aimée mejoró espectacularmente durante su internamiento de un año de duración en el hospicio de Saint- Anné. Lacan comprobó que sus delirios habían *“caído de un solo golpe”*, algo que él atribuía únicamente a los delirios pasionales, después de la realización de su obsesión criminal: *“El delirante, después del crimen, experimenta en este caso un alivio característico, acompañado de la caída inmediata de todo el aparato de la convicción delirante”*<sup>138</sup>. El psiquiatra y pensador francés fue más allá, describiendo los efectos psicológicos de ese ataque en la agresora: *“Aimée ha realizado su castigo: ha experimentado lo que es esa compañía de delincuentes diversas a que se ha visto reducida; ha entrado en contacto con sus hazañas, sus costumbres. Ha podido palpar el abandono de los suyos, y de todos, con excepción de esas mujeres cuya vecindad le inspira una viva repulsión. Lo que Aimée comprende entonces es que se ha agredido a ella misma, y paradójicamente, sólo entonces experimenta el alivio afectivo (llanto) y la caída brusca del delirio, que caracterizan la satisfacción de la obsesión personal”*<sup>138</sup>.

Esta resolución del conflicto y “liberación” del mismo tras pasar al acto, llevaron a Lacan a postular los “mecanismos psíquicos de autocastigo”, los cuales tendrían una génesis social. Representando el lado subjetivo, se les podría denominar “sentimientos de culpabilidad”. Para la teoría del psicoanálisis, el análisis de estos mecanismos y la teoría de la génesis del super-ego, representaron una síntesis novedosa. Mientras que hasta ese momento todas las teorías freudianas de las represiones afectivas se apoyaban en hechos sólo demostrables por los datos experimentales de la técnica psicoanalítica, la hipótesis lacaniana se desprendía de la observación pura de los hechos.

La nueva teoría acerca del super-ego explicaría, según Lacan, el sentido del delirio de Aimée, *“en el cual la tendencia al autocastigo se expresa directamente: muchas de las interpretaciones delirantes de la enferma no expresan otra cosa que sus escrúpulos éticos, a sus faltas de conciencia, a sus desórdenes secretos”*<sup>138</sup>. Es decir, ella no admite la clase de persona en la que se ha ido convirtiendo, menos aún tras intentar asesinar a la actriz objeto de su odio. Esa actriz representaría la imagen de mujer que goza de libertad y poder social, imagen a la cual ella misma aspira... Aquí hace explosión la identidad imaginaria de los temas de grandeza y temas de persecución: ese tipo de mujer es exactamente lo que Aimée misma sueña con llegar a ser. La misma imagen que representa su ideal es también el objeto de su odio. Así, Aimée agrede en su víctima su ideal exteriorizado, tal y como la persona que sufre un delirio pasional haría. Pero el objeto agredido por Aimée no tiene sino un valor de puro símbolo, y así su acción no le produce ningún alivio. Con el mismo golpe que la hace culpable frente a la ley, ella se siente golpeada en sí misma, y cuando lo comprende es cuando experimenta la satisfacción del deseo cumplido: el delirio, ya inútil, se desvanece.

Analizando la biografía de la paciente, comprobó que determinados acontecimientos vitales habían modelado paulatinamente su predispuesto temperamento – psicasténico, sensitivo...- hasta conformar una suspicacia y un recelo fuera de lo común, con una llamativa hipersensibilidad que la predisponía a sus delirios de interpretación.

Lacan dedujo que en la personalidad normal los procesos orgánicos y los acontecimientos comunes de la vida dejaban huellas escasas compensadas con mayor o menos rapidez. Por el contrario, en la “personalidad autopunitiva” esos mismos procesos y acontecimientos tienen un alcance muy distinto: *“ese desequilibrio primitivo de la personalidad se va acrecentando en el mismo sentido, y la anomalía, traducida en el carácter, se va convirtiendo en una auténtica psicosis. La fijación y la estructura de la psicosis sólo son explicables en función de una anomalía psíquica anterior a esas instancias”*<sup>139</sup>. Es decir, la psicosis paranoica estaría determinada por una “constitución”, estos pacientes serían paranoicos “innatos”.

En definitiva, Jacques Lacan sentó las bases para el estudio de la formación y evolución de la personalidad paranoide, predisposición esencial para el desarrollo de un trastorno delirante crónico.

#### **7.4. EL “PASO PREVIO”: EL TRASTORNO PARANOIDE DE LA PERSONALIDAD**

Como es bien sabido, entre las características predominantes de la personalidad paranoide destacan la desconfianza hacia los otros y el deseo de no mantener relaciones en las que puedan perder el poder de autodeterminación. Habitualmente, estas personas son suspicaces, cautelosas y hostiles; tienden a malinterpretar las acciones de los demás y responden con ira a todo lo que suelen interpretar como engaño, desaprobación y traición. Su aptitud para percibir intenciones ocultas y engaños precipita innumerables problemas sociales que, de esta forma, confirman y refuerzan sus expectativas. La necesidad de distanciarse de los demás, junto con la tendencia a exagerar el menor desprecio, genera distorsiones que traspasan a veces los límites de la realidad. La personalidad paranoide es una de las que más déficits estructurales tiene, con acusada falta de elasticidad y limitación de sus habilidades de afrontamiento. Su estructura es obstinada e inmovible, lo cual contrasta notablemente con la falta de cohesión e inestabilidad de la personalidad límite.

La inflexibilidad de los controles de los paranoides hace fragmentar su rígida apariencia<sup>141</sup>. Las personas paranoides suelen transformar acontecimientos totalmente insignificantes e irrelevantes en algo que hace referencia personal a ellos mismos. Empiezan a imponer los significados de su mundo interno en el mundo real<sup>141</sup>.

Su mundo interno sigue sus propias reglas. Frente a un mundo en el que son los otros quienes determinan lo que ocurre, construyen un mundo en el que tienen la posibilidad de determinar los acontecimientos y pueden hacer lo que deseen. Estas personalidades alivian la ansiedad generada por sus experiencias distorsionando la realidad objetiva y construyendo en su lugar una realidad nueva en la que poder afirmar su importancia personal, mostrando en ocasiones rasgos auténticamente narcisistas.<sup>142</sup>

#### **7.4.1 Formulaciones conceptuales modernas del trastorno paranoide**

**7.4.1.1. *Kurt Schneider*** ya consideró que los rasgos anteriormente descritos constituían un tipo específico de personalidad y se refería a estos individuos como “psicópatas fanáticos”.

Según él, existían dos tipos de psicópatas fanáticos: los *combativos*, activamente querulantes y pendencieros, y los *excéntricos*, quienes eran muy suspicaces y se sentían atraídos por creencias de sectas secretas<sup>143</sup>.

**7.4.1.2. *Ernest Kretschmer***: En 1918 se refería a un síndrome que denominó *paranoia sensitiva*. Quienes lo padecen son personalidades extremadamente sensibles a los juicios negativos de los demás, lo que hacía que terminasen restringiendo sus contactos sociales. Además de los típicos rasgos paranoides, compartían rasgos de personalidad evitadora: se trataba de personas tímidas, expuestas a sentimientos de inferioridad y melancolía, socialmente reservados o vacilantes, y con predisposición mórbida a la introspección<sup>50</sup>.



**7.4.1.3. *W. Sheldon***, discípulo de Kretschmer, propuso en 1940 una variante de temperamento que denominó *somatotonia*: constituía el sustrato de lo que llamó el “componente paranoide”, una inclinación a “luchar contra algo”, a ser opositorista y a estar resentido con los demás. Los individuos con este componente, en el caso de poder hacerlo con resultados favorables, serían abiertamente agresivos. Los que fracasan con estas acciones manifiestas utilizan métodos indirectos de ataques o, si es necesario, se limitan a rumiaciones internas de hostilidad o persecución<sup>144</sup>.

**7.4.1.4. *Shapiro*** ha aportado varios análisis significativos de las características subyacentes a la personalidad paranoide, remarcando su rigidez y su necesidad de autonomía. Al referirse a las características de la personalidad paranoide, diferenció dos tipos y, además, subraya las distorsiones cognitivas que comparten: *“Aparte de la dimensión de gravedad, hablando a grandes rasgos y de una manera descriptiva, existen dos tipos de personas que se incluyen en la categoría de este estilo: los individuos furtivos, contraídos, suspicaces recelosos y los rígidamente arrogantes, suspicaces, más agresivos, megalomaniacos”*<sup>145</sup>

**7.4.1.5. *Otto Kernberg*** (1975) incluye las características de la personalidad paranoide al describir las variaciones de la organización de la personalidad límite. A este nivel más inferior de funcionamiento, Kernberg observa una disminución notable de la actividad del Yo y del Super-Yo. El procesamiento dinámico de la represión disminuye, y los mecanismos defensivos que tienen lugar son básicamente la escisión, la negación y la identificación proyectiva. El proceso de pensamiento primario se hace cada vez más notable a medida que se limitan las áreas sin conflicto del Yo<sup>146</sup>. En un trabajo no publicado (1982), Kernberg señala también la frecuente comorbilidad entre los rasgos de personalidad narcisista y de la personalidad paranoide<sup>147</sup>. En este contexto, la predominancia de uno de los dos tipos de carácter depende de si son más importantes las características de frialdad y suspicacia del paranoide, o las de autoimportancia y envidia del narcisista.

**7.4.1.6. *Blum*** (1981) considera que la hostilidad de los paranoides, en lugar de constituir una defensa contra los impulsos homosexuales, es en realidad el principal problema de estas personas. Según este autor, la fuerza directiva básica es la amenaza a la supervivencia que experimentan los niños durante las primeras etapas

de su desarrollo<sup>148</sup>. Siguiendo la teoría de la separación- individualización<sup>149</sup> de Mahler(1975), Blum indica que los niños con propensión a futuras inclinaciones paranoides experimentan una incapacidad para internalizar una madre confortadora estable<sup>148</sup>. Como resultado del “objeto inestable”, estos niños se mantienen profundamente ambivalentes en cuanto a los futuros objetos de amor, sintiendo que son desesperadamente necesarios y a la vez persecutorios. En consecuencia, carecen de una integración del Yo, presentan sentimientos intensos de omnipotencia infantil, una tendencia hacia la ansiedad por separación y un temor constante a la traición y a la pérdida.

**7.4.1.7. Akhtar** ha formulado (1987) una brillante síntesis de la personalidad paranoide, diferenciando las características manifiestas de estos individuos de sus características más ocultas: *“El individuo con un trastorno paranoide de personalidad es manifiestamente arrogante, desconfiado y suspicaz con los demás; se conduce hábilmente, incluso satisfactoriamente, en profesiones solitarias. Es poco romántico, moralista idiosincrático e hipervigilante del entorno externo. Sin embargo, en su cara oculta es tímido, crédulo, tiene siempre problemas interpersonales en la situación laboral, es corruptible, vulnerable a la erotomanía y a las perversiones sadomasoquistas, y desde el punto de vista cognitivo no puede captar la globalidad de los acontecimientos reales del contexto inmediato”*<sup>150</sup>.

**7.4.1.8. Stone** (1993) agrupa un número de características de las diversas variedades del trastorno paranoide, destacando dos de ellas: la *grandiosidad*, que puede ser secreta y evidente, fruto del temor del paranoide a la desintegración de sí mismo; y la *hipervigilancia*, relevante tanto para su hostilidad como para su temor a la pérdida de los límites. Según Stone, *“la necesidad de un amplio espacio psicológico, incluso geográfico, entre los paranoides y aquellos con quienes interactúan es un reflejo del temor a la invasión hostil de los demás y al temor a ser influido indebidamente”*<sup>151</sup>. Sobre estas ideas, y bajo una perspectiva interpersonal de la patología, **Benjamin** (1993) describe que los paranoides *“temen que los demás les ataquen para herirles o culpabilizarles. Desean que los otros les afirmen y comprendan. Si no se consigue esa afirmación, piensan que les abandonarán o someterán. La línea de partida es la separación, el quedarse aparte y controlar de cerca el Sí mismo. Si se ve amenazado, el paranoide se replegará de una forma hostil o atacará para contrarrestar o ganar distancia”*<sup>152</sup>.

**7.4.1.9.** Beck y Freeman (1990) han impulsado el papel de los elementos cognitivos en el paranoide hasta su máxima amplitud. Las personalidades paranoides presentan disfunciones cognitivas y Beck explica el contenido de estas creencias distorsionadas. Afirmó que *“Las personalidades paranoides se consideran justas y maltratadas por los demás. Consideran que los otros son básicamente engañosos, falaces, traicioneros y claramente manipuladores. Piensan que quieren interferirles, humillarles, darles un trato inferior, pero todo bajo un talante de inocencia. El afecto principal es la ira por presunto abuso. Sin embargo, algunas personalidades paranoides experimentan además una ansiedad constante por las amenazas que perciben”*<sup>153</sup>.

**7.4.1.10.** Millon describió en 1969 su formulación acerca del trastorno paranoide de la personalidad, afirmando que un paranoide se vuelve hacia sí mismo, en vez de hacia los demás, de quienes desconfía, como una fuente primaria de protección y gratificación. Según el autor, los rasgos básicos de la personalidad paranoide son: suspicacias cognitivas, ansiedad de vinculación, vigilancia defensiva y hostilidad velada<sup>154</sup>. Sus escritos sirvieron de base para elaborar los criterios diagnósticos de este trastorno de la personalidad en la clasificación DSM- III (1975). Afirmaba que, en la evaluación de la historia personal de estos pacientes, siempre se revelaban los siguientes hechos<sup>155</sup>:

- a) Déficit en las habilidades sociales: graves contratiempos en relaciones afectivas y profesionales o laborales.
- b) Episodios minipsicóticos periódicos: experimentan períodos breves y reversibles en los que presentan comportamientos extraños, impulsos irracionales o pensamientos delirantes. Sus rupturas con la realidad suelen reconocerse como “peculiares”, y a veces se cronifican.
- c) Desde la adolescencia o el inicio de la edad adulta se han presentado al menos tres de los siguientes criterios en un grado notablemente superior al del resto de las personas:
  - Desconfianza vigilante
  - Comportamiento interpersonal provocativo
  - Autonomía tenaz
  - Autorreferencias de persecución y cogniciones minidelirantes



*Theodore Millon*

#### **7.4.2. Desarrollo patogénico del trastorno paranoide de la personalidad**

##### **7.4.2.1. Factores biológicos**

El trastorno paranoide de personalidad puede surgir de diferentes combinaciones y órdenes de acontecimientos. En cualquier caso, la investigación sistemática y rigurosa no ofrece suficientes datos para realizar afirmaciones concluyentes. No están claras las causas que permitan establecer el origen genético o constitucional de la personalidad paranoide.

- a) Al parecer, los paranoides *malignos* provienen de familias donde un gran número de miembros presentan una gran energía, un temperamento colérico irascible o un temperamento pármico osado<sup>156</sup>. Durante la niñez, estos pacientes tienden a ser activos e invasores, con frecuentes explosiones de genio. Son difíciles de manejar, y su agresividad y dureza crea problemas con los demás. Se puede especular que algunos aspectos de su temperamento indican umbrales bajos de reactividad en zonas del sistema límbico y reticular<sup>156</sup>.

- b) Los paranoides *querulantes* suelen presentar patrones de reacciones infantiles irregulares y un curso de maduración desigual, rasgos que tienden a promover estilos inconsistentes y contradictorios en el manejo del comportamiento paterno. Su hiperactividad y su afectividad irritable características pueden atribuirse a umbrales neurofisiológicos bajos en la capacidad de respuesta<sup>156</sup>.
- c) Los paranoides *insulares*, con una base similar a la de muchos esquizotípicos timoratos, suelen tener una historia de familiares aprensivos, lo que sugiere una predisposición genética<sup>123</sup>. Muchos han tenido una secuencia irregular de maduración, lo que provoca desequilibrios en las competencias, incapacidad para manejar situaciones intensas y la urgencia de comportamientos rígidamente aversivos. Esto podría ser debido a una excesiva reactividad del sistema límbico y del simpático, o a una aceleración neuroquímica de la transmisión sináptica: estas disfunciones originarían la hipersensibilidad, el autismo cognitivo y el aislamiento social característicos de estos pacientes<sup>156</sup>.

#### 7.4.2.2. Historia característica: subtipos del patrón paranoide

- A) *Subtipo “fanático”*: Suelen ser personas que han tenido probablemente unos padres que les han valorado y consentido en exceso, ya que *“dan la impresión de que su mera existencia es de suficiente valor por sí misma. Pocos llegan a desarrollar un sentido de responsabilidad interpersonal y no aprenden a cooperar, a compartir o a pensar en el interés ajeno”*<sup>157</sup>. Una vez fuera del hogar, pueden ir en contra de la realidad objetiva; se ve desafiada su ilusión de omnipotencia y son atacados su egocentrismo y sus actitudes indebidas. Y, en lugar de enfrentarse o adaptarse a la realidad, se refugian en la fantasía. Comparten algunos de los déficits estructurales de la personalidad narcisista. Pero a diferencia de los sujetos narcisistas, que logran cierto éxito, los paranoides van contra la realidad, la cual destroza periódica y obstinadamente su ilusión de omnipotencia.

- B) *Subtipo “maligno”*: Su historia típica sugiere que estuvieron sometidos al hostigamiento y antagonismo paternos. En vez de reaccionar con ansiedad al maltrato, adquieren el sentimiento de ser competidores. Muchos de ellos *“aprenden a percibir que el mundo es un lugar cruel y desagradable, en el que hay que vivir con desconfianza, pero también con autoconfianza para valerse por sí mismos”*<sup>157</sup>.

A través de sus propias acciones agresivas, los futuros paranoides observan que pueden alterar a los demás y manipular los acontecimientos a su gusto. Este subtipo de paranoides experimenta repetidos rechazos. En general, se caracterizan por su poder de orientación, su desconfianza y resentimiento hacia los demás, y su comportamiento beligerante e intimidante. Estas características denotan el cruel deseo de triunfar sobre los demás, de liberarse de las equivocaciones pasadas través de la astuta venganza o, si es necesario, de la fuerza insensible.

- C) *Subtipo “obstinado”*: Los paranoides correspondientes a este subtipo los niños aprenden a conceptualizar su valía sobre la base del grado de cumplimiento satisfactorio de las demandas paternas, de manera que sienten que pueden ser castigados o abandonados si no atienden las críticas de sus padres. Por ello, se sienten muy vulnerables a los errores. Aprenden a seguir las reglas, sin poder desarrollar su iniciativa y careciendo de espontaneidad e imaginación. Mantienen así su rigidez y perfeccionismo básicos, *“son sombríos y sin sentido del humor, tensos, controlados e inflexibles, de miras estrechas, incommovibles e implacables, irritables y maniáticos, legalistas y rectos”*<sup>157</sup>.

- D) *Subtipo “querulante”*: Se relaciona en parte con una personalidad negativista básica. Estos paranoides suelen presentar patrones infantiles irregulares y un curso desigual de maduración, rasgos que suelen promover estilos inconsistentes y contradictorios de control paterno. Esta afectividad irritable característica se atribuye a umbrales neurofisiológicos de respuesta bajos<sup>157</sup>.

El querulante se caracteriza por la presencia de una hostilidad manifiesta e ideas delirantes francas. En sus variantes más leves, se distinguen por su descontento, pesimismo, obstinación y vacilación.

Otros casos más graves evolucionan hacia el desarrollo de un trastorno delirante crónico, y *“su patología es mucho más negativista y crítica, taciturna, resentida, obstructiva e irritable, y expresa claramente sentimientos de celos o de haber sido mal entendidos o engañados”*<sup>157</sup>.

- E) *Subtipo “insular”*: Son las personalidades paranoides con más probabilidades de desarrollar un trastorno psicótico claro cuando se enfrentan con la humillación dolorosa y la desaprobación de los demás. Aunque mediante el repliegue y el aislamiento activo pretenden disminuir sus contactos sociales, no siempre lo logran. En una lucha encarnizada por controlar su ira hacia los demás, de los cuales se aísla, pueden interiorizar sus sentimientos y autoimponerse los mismos juicios duros y acciones punitivas. *“La automutilación y el suicidio, actos simbólicos de la autodeserción, o los ataques brutales contra los demás, expresión directa de su ira, pueden ser los únicos castigos que complementan el crimen...”*<sup>157</sup>. Más que otros tipos de paranoides, las variantes insulares intentan protegerse de un mundo que consideran amenazador y destructivo.

## 7.5. NUEVAS TEORÍAS ETIOLÓGICAS DE LA PARANOIA

### 7.5.1. Desórdenes del “sentido de unidad” como causa de los síndromes de Capgras y Fregoli.

Los llamados “síndromes de mala identificación” o de “identificación delirante” son muy poco frecuentes, pero, cuando aparecen, constituyen una creencia delirante casi inconvencible, y muchas veces concurren juntos. Los falsos reconocimientos del *síndrome de Capgras* (creencia delirante de que los familiares de uno o las personas circundantes han sido sustituidos por dobles) y del *síndrome de Fregoli* (creencia delirante de que alguien conocido, alguien amenazador, está suplantando a otras personas) obedecen a causas variadas todavía por aclarar. Otros síndromes, como el *síndrome de sosias* (creencia delirante de la existencia de dobles de uno mismo) o el *síndrome de intermetamorfosis* (creencia delirante de que las personas de alrededor pueden intercambiarse entre sí a voluntad) son más raros, pero también indican un desorden primario grave. Esto explicaría que también aparecieran en el conjunto sindrómico de la esquizofrenia, que cursa con mayor deterioro que la paranoia. En cualquier caso, es muy posible que varios de estos “delusional misidentification syndromes” se den simultáneamente en el mismo paciente, mostrando así una vía patogénica común<sup>158</sup>.

La mayor parte de las explicaciones etiológicas de estos síndromes existentes hasta la fecha se centran en el más llamativo y frecuente de ellos, el síndrome de Capgras. Pero su característica fundamental (proximidad o conocimiento de las personas suplantadas) no es aplicable a los otros síndromes. Si analizamos estas creencias de suplantación, es habitual que muchos pacientes no concreten las razones de su creencia delirante. Afirman sin dudar que tal o cual persona ha sido sustituida, pero no refiere si lo ha deducido por cambios físicos, psicológicos, o ambos, de esa persona<sup>159</sup>. Y esto sucede a pesar de que el paciente tiene todos los requisitos para realizar adecuadamente la identificación.



El paciente afecto conoce y describe todos los detalles de la persona, pero, por alguna razón, no la identifica correctamente. Parece como si estos pacientes atribuyeran a la persona en cuestión la falta de especificidad, cuya identidad depende de la decisión del propio paciente...

¿Qué falla entonces? Todos comprendemos que cada persona es única e insustituible, al igual que otros elementos en la naturaleza. La unicidad es una característica fundamental de la materia. Esto se basa en el principio de asimetría, demostrado por Wolfgang Pauli en 1926 con el “Principio de exclusión de Pauli”: *“Dos idénticas partículas con las mismas propiedades no pueden estar en el mismo estado cuántico; por tanto, cada una es única, permitiendo la diferenciación del mundo material”*<sup>160</sup>. La habilidad para atribuir su unicidad a las personas, a los objetos o lugares es un patrimonio fundamental de la mente, y una matriz esencial para el proceso de identificación. Podríamos ver los síndromes que nos ocupan como un desorden del sentido de unidad, resultando en un fracaso en la identificación. Si no existe claramente un adecuado sentido de la unicidad, podría surgir un error de identificación ante el mínimo problema de memoria o de visión, apareciendo una re-identificación del sujeto con la creación de un doble.

Este desorden podría servir, patogénicamente, como sustrato para ideas de desrealización o sentimientos de extrañeza hacia alguien muy familiar, resultando en una total negación de “el otro”, de su identidad, y su aceptación como un doble “real”: el síndrome de Capgras.

Del mismo modo, falsos sentimientos de familiaridad e ideas de referencia podrían desencadenar la negación de la identidad de “el otro”, y su re-identificación como alguien ya conocido, quien, según el paciente, puede cambiar su identidad a voluntad, ya que la unicidad de la persona ya no es un prerrequisito para el proceso de identificación: el síndrome de Fregoli.

Además, las ideas pasivas de control, los sentimientos de despersonalización y de pérdida del “self” podrían atribuirse a las malas intenciones de “el otro”, quien adquiere la identidad del paciente, ya que es capaz de ello, y convertirse así en un doble: el síndrome de los dobles subjetivos.

De igual modo, la desorientación en tiempo y espacio, y las deficiencias de memoria, podrían terminar en una reduplicación cuando un desorden de la unicidad está presente.

En cualquier caso, los datos referidos por los pacientes de que “un impostor ha sustituido a un familiar mío” no pueden explicarse por la racionalización en el contexto de los modelos etiológicos explicados hasta aquí. Además de la pérdida del “sentido de unidad” algo más tiene que suceder para que se cristalice un síndrome de Capgras:

Existen varios estudios que sugieren un déficit en la tarea de “procesamiento de rostros” en los pacientes con síndrome de Capgras<sup>161</sup>, y otros estudios que demuestran los frecuentes “falsos reconocimientos” faciales en la esquizofrenia<sup>162</sup>.

Los pacientes esquizofrénicos con mayor número de síntomas positivos, como delirios, tienen mayores problemas para los adecuados reconocimientos de rostros, reflejando así su fácil distracción ante los mínimos estímulos<sup>162</sup>. En el caso del síndrome de Capgras, no es descartable que se produzca también por una anomalía sensorio-perceptiva, además de por la pérdida del sentido de unidad antes descrito. Dicho sentido de la unidad quizás actúe, en condiciones normales, como una “barrera” frente a las alteraciones perceptivas en los reconocimientos faciales. Si la unicidad se pierde, las anomalías sensorio-perceptivas actuarían de “gatillo” para la aparición de la idea delirante.

Siguiendo este razonamiento, podríamos también explicar el fenómeno de la reduplicación, más frecuente en trastornos mentales orgánicos. Con la pérdida del sentido de la unidad y sobreañadiéndose déficits de memoria, aparecería la creencia delirante de tener varios dobles, p.Ej.

Pero, sin duda, algo falla en el proceso de reconocimiento facial en la génesis de estos trastornos. El modelo más elaborado de ese proceso fue descrito por Ellis y Lewis<sup>163</sup>: ellos mejoraron el modelo original de Bruce y Young<sup>164</sup>, que implicaba no sólo un reconocimiento visual de la persona a identificar, sino la integración de sus datos biográficos, los cuales son únicos e intransferibles en cada persona. El modelo integrador de Ellis y Lewis (2001) postula que el proceso de atribución de un rostro a una persona implica también a la respuesta de la esfera afectiva, además de a la esfera cognitiva (almacenamiento y recuerdo posterior de los datos biográficos y rasgos físicos de una persona). A esos recuerdos se les asocia un afecto. Por ello, información memorística y perceptual deben integrarse en todo momento para repetir una identificación constantemente. Si uno de esos dos componentes falla, el sistema de identificación facial no funciona, como cuando no se conserva apropiadamente el “sentido de unidad”.

Por tanto, el delirio consecuente con una falsa percepción, no surge como una racionalización, ni como una explicación errónea, sino como un hecho inevitable.

Así, se explicaría la rigidez de esos delirios incommovibles que caracterizan el síndrome de Capgras o el Fregoli.

Este proceso sería coadyuvante de los cambios orgánicos patológicos que predisponen a la aparición de estos síndromes, en especial los cambios detectados en el lóbulo temporal y en el giro fusiforme<sup>165</sup>.

#### **7.5.2. Los fenómenos de reduplicación: arquetipo del cuerpo y mente**

Los síndromes de reduplicación, o creencia delirante de tener varios dobles (síndrome de Capgras/Fregoli, síndrome de sosias o dobles subjetivos, paramnesia reduplicativa, y síndrome de intermetamorfosis) han sido objeto de mucha curiosidad científica. Siempre han recibido explicaciones o teorizaciones desde un punto de vista biológico o psicoanalítico, pero es raro que se haya intentado sintetizar ambas. Y es probable que en esa síntesis esté la mejor explicación...

**7.5.2.1. *Consideraciones biológicas:*** El fenómeno de reduplicación se ha descrito casi siempre asociado a lesiones del hemisferio cerebral derecho<sup>166</sup>, tanto la paramnesia reduplicativa como el síndrome de Capgras (Cutting, 1991). Aunque los fenómenos reduplicativos ocurren también sin daños previos en la estructura encefálica, parece que traumatismos cerebrales previos sensibilizan el tejido nervioso a los efectos bioquímicos del estrés psicosocial<sup>167</sup> (Weinstein y Burnham, 1991). Pero no hay evidencias de que los fenómenos de reduplicación debidos a daño orgánico previo respondan mejor a la medicación antipsicótica.

**7.5.2.2. *Consideraciones neuropsicológicas:*** En este punto, no hay unanimidad<sup>168-173</sup>  
- Pick (1903) atribuyó estos síndromes a un problema de memoria y a la pérdida del “sentido de familiaridad” hacia algo o alguien, pero la explicación era escasa. -

- Burns (1985) concretó afirmando que era un problema de la ordenación temporal de las memorias. Para Staton (1982), es un defecto en la memoria de asociación.
- Capgras (1923) calificó al síndrome que lleva su epónimo como un problema de agnosia de identificación. Luauté y Bidault (1994) desarrollaron la idea de “una disociación entre reconocimiento e identificación”, o de un problema de prosopagnosia. Patterson y Mack (1985) concluyeron que la paramnesia reduplicativa representa una combinación de déficits de memoria y déficits perceptuales con un deterioro en la integración conceptual. Cutting (1991) añadió que se debía a un daño localizado en el hemisferio derecho que cercenaba el juicio de identidad y el sentido de unicidad.

**7.5.2.3. *Consideraciones psicopatológicas:*** Algunos estados mentales han sido señalados como previos al desarrollo de identificaciones anómalas, especialmente la despersonalización y la desrealización<sup>174</sup>. La situación previa de suspicacia o de franca paranoia<sup>175</sup>, o el “humor delirante”<sup>176</sup> también han sido enfatizados.

Fleminger et al. (1994) han propuesto un elegante modelo según el cual procesos orgánicos y psicológicos interactuarían para producir las identificaciones anómalas, involucrándose los problemas en el procesamiento de las percepciones, justo antes del estímulo impulsado por la memoria de reconocimientos previos. Cuanto mayor sea el daño orgánico menor es el daño psicológico necesario para inducir identificaciones delirantes<sup>177</sup>.

**7.5.2.4. *Consideraciones psicodinámicas:*** Capgras fue el primero en proponer una formulación etiológica de corte psicodinámico. Pensó que su síndrome epónimo sólo sucedía en mujeres esquizofrénicas y que les servía para protegerlas de un enorme conflicto edípico<sup>178</sup>. El “síndrome de sosias” se utilizaba para disfrazar deseos incestuosos... La ambivalencia (Berson, 1983) ha sido la principal explicación psicodinámica invocada<sup>174</sup>, pero solamente en casos de los síndromes de dobles subjetivos (o paramnesia reduplicativa, entendida como una condición neurológica). Barton y Barton (1986) concluyeron que las preocupaciones sexuales y las identificaciones delirantes coexisten frecuentemente, a veces con leves signos neurológicos<sup>179</sup>.

En el caso de los síndromes de dobles subjetivos donde el “self” es replicado, el “acting out” de deseos previamente reprimidos ha sido sugerido como un factor.

Silva y Leong (1992), en una serie de pacientes con síndrome de Capgras, encontró que el 75% de los solteros mal identificaban una figura parental<sup>180</sup>.

**7.5.2.5. *Síntesis:*** En cualquier caso, es muy dudoso que una única consideración etiológica explique estos síndromes, así como es casi imposible localizar un único sustrato cerebral afectado. El fenómeno de reduplicación puede acontecer nosológicamente separado, o como parte de otro síndrome o desorden. En el segundo caso, su evolución puede ser independiente de la psicosis primaria, persistiendo aún después de remitir ésta.

Los fenómenos de reduplicación ejemplifican las complejidades presentes en la interacción entre biología y psicología. Unen el mundo psico-biológico con el mundo del lenguaje, la metáfora y el habla. Según el pensamiento Jungiano, el inconsciente personal está inexorablemente unido a los contenidos arquetípicos del inconsciente colectivo. En las formas psicóticas de pensamiento la introyección cultural de la experiencia universal humana se convierte en síntomas concretos, ya no es una historia o un símbolo. Los factores psicológicos determinan el contenido y significado del delirio, pero no la forma<sup>181</sup>, que vendría determinada por el factor biológico de base (Förstl, 1990)

La naturaleza de la relación entre neuropatología y psicopatología es compleja y oscura. Pero siempre hay una interrelación, también en la etiopatogenia de los síndromes de reduplicación: el daño cerebral facilita la regresión a un estado previo de organización funcional, haciendo más tangibles conceptos psicodinámicos como la escisión o la proyección. Los síndromes de reduplicación podrían representar una metáfora del estado emocional de esos pacientes, así como un dato de sus anomalías neuropsicológicas. La tarea del psiquiatra, si es posible, debería ser identificar el defecto biológico y la fuerza afectiva para la transformación del objeto. La lesión cerebral no crea el fenómeno, pero facilita la regresión a un modo de pensamiento más primitivo, tanto en el colectivo como en la historia individual.

### **7.5.3. El neuroticismo como base de la paranoia**

Muchos modelos cognitivos sugieren que el procesamiento de las ideas de acuerdo a una forma de ser previa podría predisponer a la aparición de síntomas clínicos de paranoia, pero también que el afecto acompañante modifica este hecho<sup>182</sup>. Altos niveles de neuroticismo y un estilo cognitivo caracterizado por la tendencia a preocuparse aumenta el riesgo de desarrollar síntomas psicóticos. En cualquier caso, se conoce poco el mecanismo que mediaría entre la experiencia pre-psicótica y no clínica y el subsiguiente desorden clínico. Problemas cognitivos podrían llevar a experiencias anómalas, que combinadas con maladaptación emocional llevarían a la formación de síntomas. P. Ej.: un síntoma aislado como una alucinación auditiva no necesariamente lleva a la construcción de un delirio; sólo cuando el individuo valora que esa voz viene de algo externo y maligno.

Estudios recientemente realizados<sup>183</sup> utilizando escalas como la BPRS<sup>116</sup> o la CIDI (Composite International Diagnostic Interview. WHO, 1990) han demostrado que el neuroticismo de base se asocia positivamente con experiencias psicóticas, y directamente con varios ítems de la escala BPRS.

Estudios previos<sup>184</sup> habían demostrado que el neuroticismo opera como un factor de riesgo para el establecimiento de los trastornos afectivos.

Es decir, los procesos cognitivos asociados tradicionalmente con los desórdenes afectivos mediarían en la asociación entre neuroticismo y psicosis. Las tendencias en el procesamiento de la información podrían servir para confirmar las creencias psicóticas, por ejemplo, cuando la atención se centra exclusivamente en las amenazas externas<sup>185</sup> (Freeman et al., 2000). Las creencias metacognitivas, como la incontrollabilidad de las voces o los pensamientos paradelirantes incrementarían el riesgo de padecer un trastorno delirante, y el distrés causado por éste. Dicho “estilo” cognitivo sería el típico de personalidades neuróticas. Las emociones negativas pueden hacer que las experiencias alucinatorias sean más significativas o intrusivas, y así empujar al individuo neurótico a buscar explicaciones a esas experiencias.

El riesgo de desarrollar un trastorno psicótico clínico en individuos con experiencias alucinatorias es más alto en aquellos con personalidad de base neurótica que desarrollan ideación delirante que en aquellos que no las desarrollan. De igual modo, el desarrollo de ánimo depresivo incrementaría el riesgo de un trastorno psicótico, aunque este efecto está parcialmente mediatizado por la confirmación de ideación delirante<sup>186</sup>. Es decir, la ideación delirante y el ánimo depresivo surgirían como una respuesta secundaria a las experiencias alucinatorias en el desarrollo clínico de un desorden psicótico.

La tendencia a interpretar experiencias perceptuales anómalas de forma delirante puede estar reforzada por mecanismos cognitivos concretos, particularmente la tendencia a razonar de forma probabilística o la inclinación a “saltar a conclusiones”, con pobres habilidades para comprender y conceptualizar el proceso mental de otras personas. Este importante papel propuesto para la formación y mantenimiento de la paranoia tiene implicaciones terapéuticas. Las técnicas cognitivas de reconducimiento<sup>187</sup> se centran en la modificación del proceso cognitivo anómalo. Dichas técnicas cognitivas pueden ser muy útiles en reducir la depresión y el miedo provocados por las voces, p.Ej.

#### **7.5.4. La paranoia como inestabilidad de la autoestima**

Unos de los hechos psicopatológicos más observados es la fluctuación de la autoestima en los pacientes paranoides. La mayor parte de quienes perciben el mundo externo como una amenaza suelen tener la autoestima muy baja, a diferencia de aquellos enfermos cuyos delirios crónicos son de temática megalomaniaca o de grandiosidad. Ahora bien, esta autoestima inestable, ¿es causa o consecuencia del sistema delirante? Si las creencias paranoides surgen como un error cognitivo, podría ser que aparecieran como una consecuencia de esfuerzos cognitivos disfuncionales para regular la autoestima.

En cualquier caso, ¿qué es exactamente la “autoestima”? Podría ser descrita como una actitud favorable o desfavorable hacia el “yo”.

Bajos niveles de autoestima se asocian a varias patologías psiquiátricas (depresión, trastorno borderline de la personalidad, esquizofrenia)<sup>188</sup>. Por ello, también podría jugar un papel causal y mantenedor en los delirios de persecución. Especialmente notoria sería la asociación entre baja autoestima y paranoia en el caso de pacientes con depresión concomitante<sup>189</sup>. Pero sería más preciso estudiar no solo la aparición de la paranoia según el nivel de autoestima, sino también según la inestabilidad de esa autoestima. En general, individuos con alta pero muy fluctuante autoestima tienen tendencia a atribuir sus experiencias negativas a causas externas<sup>190</sup>. Este estilo atribucional apoya la hipótesis de que la inestabilidad de la autoestima estaría asociada con el pensamiento paranoide. Debemos tener en cuenta que la ideación paranoide está presente no solo en individuos diagnosticados de una enfermedad psiquiátrica, también en algunos individuos de la población general no enfermos. Quizás la psicosis pudiese existir como un rasgo continuo o como una naturaleza fenotípica, abarcando desde la “normalidad” hasta casos clínicos de psicosis.

Thewissen et al. han realizado un interesante estudio<sup>191</sup> valorando los cambios en la autoestima en sujetos con experiencias subclínicas de paranoia, a lo largo de tres años. A partir de la utilización de escalas como la RSE (Escala de autoestima de Rosenberg) y la CIDI (Composite International Diagnostic Interview), y modelos de regresión logística, han deducido que la inestabilidad de la autoestima está muy asociada con la presencia de síntomas paranoides (OR= 1,37).

Esta inestabilidad de la autoestima no se asocia, sin embargo, con los síntomas psicóticos positivos en general. Los resultados del citado estudio muestran además que los individuos con síntomas paranoides tienen niveles de autoestima significativamente más bajos que en individuos con otros síntomas psicóticos positivos. Dichos datos apoyarían el desarrollo de un nuevo “modelo psicológico de la paranoia, que describe el desarrollo de delirios de persecución como un proceso dinámico en el que creencias anormales acerca del “yo” interaccionan con un anormal estilo cognitivo atribucional. Los pacientes con delirios de persecución se caracterizan por un estilo anormal en el que hacen atribuciones “externas, globales y estables” a sucesos negativos, y atribuciones excesivamente internas a los sucesos positivos<sup>192</sup>.



El evitar atribuciones internas a sucesos negativos refleja el intento de mantener esquemas positivos sobre el propio “yo”. Por tanto, los delirios paranoides servirían de defensa culpando a otros de los sucesos negativos y así evitar el experimentar una baja autoestima. No obstante, factores circunstanciales pueden afectar las atribuciones específicas generadas en cualquier momento.

En definitiva, la inestabilidad en la autoestima puede ser considerada como una expresión de la labilidad de la psicosis.

#### **7.5.5. La paranoia como cambios en la percepción de las emociones**

La distorsión cognitiva de las personas paranoides predispone al predominio de los estímulos negativos sobre los positivos. Asimismo, se considera que son más emocionales que la media de las personas. No obstante, esta percepción de las emociones podría variar a lo largo del tiempo, y no ser un rasgo inmutable de la personalidad paranoide<sup>193</sup>.

Una hipótesis inicial de trabajo sería verificar si el cambio cognitivo lleva a la paranoia o viceversa. La mayor parte de los trabajos<sup>194</sup> han intentado explicar lo segundo, los efectos de los delirios de persecución sobre el estilo atribucional y las tareas de razonamiento cognitivo: Las personas con delirios de persecución se ven más influenciadas por inclinaciones personales y llegan a conclusiones utilizando menos datos que el común de la población. Esta forma de procesar la información se asocia con un aumento del recuerdo de los hechos y palabras amenazantes, y una mayor tendencia a formar delirios de acuerdo con esos recuerdos<sup>194</sup>. Estudios realizados acerca de la relación entre paranoia y percepción de la emoción a través de un continuum<sup>195</sup> han mostrado lo contrario: un análisis de resultados que concluye afirmando que las personas paranoicas tienen una menor percepción de las emociones. Esta diversidad de datos ha surgido tras análisis contrastados -en este caso, utilizando sistemas de medición como la PAI (Personality Assessment Inventory), la BLERT (Bell-Lysaker Emotion Recognition Test), la FEIT (Facial Emotion Identification Test) y la Escala emocional de Stroop-. Por tanto, podría deducirse que quizás es precisamente una mayor variación en las emociones que la población sub-clínica lo que lleva a la formación de delirios paranoides.

---

## 8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Con todo lo expuesto anteriormente, es fácil deducir que en el primer plano de la clínica de esta enfermedad se encuentra el *delirio*. Y, lo que más caracteriza el delirio paranoico es su perfecta sistematización, coherencia interna y, hasta cierto punto, comprensibilidad. Por tanto, no es una enfermedad fácil de diagnosticar en primera instancia.

### 8.1. EL RAZONAMIENTO DELIRANTE PARANOICO

El delirio paranoico no es hermético ni caótico como el del esquizofrénico. Por el contrario, en su apariencia, resulta plausible y llevado a cabo por un razonamiento minucioso exento de contradicciones por lo que aparece como convincente para algunas personas<sup>196</sup>. Por ello, resulta en ocasiones extremadamente difícil para el psiquiatra distinguir si se encuentra frente a un razonamiento normal o delirante. Son necesarias muchas horas de entrevista clínica con el enfermo y el concurso de familiares o amigos del paciente, o peritos u otras personas que pongan en evidencia la actividad delirante, por lo inexacto o erróneo de sus aseveraciones.

La construcción del delirio, en cierta medida lógica, y su desarrollo con orden y claridad, lo exacerbado, exuberante y minucioso de su elaboración llevó a los antiguos alienistas a denominar el trastorno como *folie raissonante* (“locura razonante”), como hemos repasado en los primeros capítulos<sup>12, 41</sup>.

Por otro lado, es característico su desarrollo “en sector”, dado que la actividad delirante se encuentra centrada en la temática prevalente, dejando libre el resto de la personalidad. Por tanto, es un sistema de razonamiento parcial, sectorial, focalizado y quístico que deja intacta la personalidad en sus áreas extradelirantes.

El mecanismo delirante se basa en la “interpretación”, sin la concurrencia de alucinaciones, elaborando el paciente su delirio a partir de una concepción errónea sobre una vivencia hipervalorada, que catatímicamente deforma, y a la que va añadiendo sucesivas interpretaciones falsas. De este hecho se deriva el término *délire d’interprétation* de Sérieux y Capgras, ya que el “edificio delirante” está construido a base de interpretaciones de dos tipos muy distintos<sup>197</sup>:

- a) ***Interpretaciones exógenas:*** Procedentes de los sentidos, dando una significación y un sentido a algunos elementos sensorio-perceptivos de los que en realidad están desprovistos: una mirada de soslayo, una frase, un gesto, un olor, o un determinado sonido sirven al paciente como justificación de las deducciones más sorprendentes e imprevisibles.
- b) ***Interpretaciones endógenas:*** Se originan en percepciones corporales, en los sueños, en los estados afectivos o en los recuerdos deformados (un dolor corporal, una vivencia de miedo o de angustia, una pesadilla o un recuerdo pueden ser la prueba irrefutable de la acción maligna de sus perseguidores). No debemos olvidar que los recuerdos del paranoico están deformados significativamente y sirven para completar y alimentar la trama delirante (“ilusión significativa del recuerdo”<sup>198</sup>).

En muchas ocasiones, al resultar convincente y plausible el discurso delirante, el paciente impone de forma persuasiva sus razonamientos a personas allegadas que deliran al unísono con el paciente. Este es el fenómeno conocido como *folie à deux*, cuya aparición depende de múltiples factores como la recia personalidad del paciente, quien convive con alguien más dependiente y débil, o el aislamiento social de la persona contaminada.

En la mayor parte de los casos de delirio compartido suelen ser personas de una misma familia, generalmente es el esposo el que induce a la mujer y a sus hijos menores el delirio (*folie imposé*).

También podría aparecer en dos personas que al mismo tiempo se encuentran igualmente predispuestas a delirar de forma paranoica (*folie simultanée*).

En las clasificaciones actuales este fenómeno se ha denominado “trastorno psicótico compartido” (DSM-IV) <sup>14</sup> o “trastorno de ideas delirantes inducidas” (CIE-10)<sup>15</sup>.

## **8.2. LAS FORMAS Y LA TEMÁTICA DELIRANTE**

Los temas a los que un paciente puede hacer referencia en su delirio son muy variados, pero todos suelen tener un rasgo común y fundamental: el contenido persecutorio. Los contenidos delirantes suelen tener su origen y directriz en las facetas de la personalidad en las que el individuo tiene una especial sensibilidad y las que otorga una clara hipervaloración. Implican temas, objetos o personas que, indudablemente, el paciente conoce bien. Dichos subtipos de delirio crónico se han esquematizado tradicionalmente así:

### **8.2.1 Delirios de reivindicación:**

La certeza por parte del paciente de haber sido desposeído injustamente de un derecho (pérdida de una propiedad, de un puesto de trabajo, de unas oposiciones, de un mérito personal, etc.) y la actitud de reivindicación del mismo perfila las características de este delirio. Aparecería en sujetos con una constitución paranoica “de combate” <sup>156, 157</sup> (orgullo, rigidez, desconfianza, falsedad de juicio). Suelen ser personas de carácter difícil, con las que hay que tener especial cuidado en el trato. Se dan fácilmente por aludidas, son rencorosas y vengativas, fanáticas e

inflexibles en sus conductas. Sobre su vidriosa susceptibilidad, de una forma insidiosa y precipitada por algún acontecimiento vital que le hiere de forma especial y lo desposee supuestamente de forma injusta de sus derechos, emprenden cuantas acciones judiciales son necesarias para recuperarlos (*delirio pleitista*)<sup>154, 156</sup>.

Lo que en un principio puede parecer una reivindicación razonable, pronto se transforma en un sinfín de pleitos, recursos, demandas, denuncias y querellas totalmente desmedidas e injustificables. En la evolución del cuadro, pronto el paciente se siente objeto de una trama constituida por los demandados, los jueces, los abogados, los políticos, los forenses, los psiquiatras... quienes intentan perjudicarle en sus derechos y honor. Incansables, no cesan en sus actitudes reivindicativas movidos por el convencimiento irreductible de su razón y del derecho que les asiste. Compartiendo la característica de plausibilidad, puede resultar difícil valorar si las injusticias relatadas por el paciente son de índole real o delirante. El detenido análisis del relato de los pacientes y la anamnesis realizada sobre otras personas ecuanímes y objetivas demuestran que las ansias vehementes de justicia de los pacientes van mucho más allá de lo que podría considerarse normal y que sus razonamientos están fuera de los límites de la lógica. De cualquier forma, estos pacientes van acumulando sentimientos de rencor y odio, y en algunos casos planes de venganza, por lo que las acciones médico-legales no deberían ser descartadas.

Algunas veces, no se trata de la reivindicación de un bien sino del reconocimiento del mérito de la genialidad de un invento (*delirio de invención*)<sup>199</sup>, o de una nueva filosofía, religión o ideal político (*apasionados idealistas de Guiraud*)<sup>200</sup>: tenazmente mantienen haber descubierto un hallazgo científico revolucionario, o aseveran ser capaces de encontrar petróleo, o hacer funcionar un motor con agua, o haber descubierto el tratamiento del cáncer o de otras enfermedades incurables. Reclaman atención en las instituciones para poner en marcha sus inventos y ante la falta de respuesta se sienten injustamente tratados y objeto de tramas y envidias. Más peligrosos resultan los peligrosos idealistas, revolucionarios sociales, fanáticos políticos, dirigentes de sectas o religiones, que pueden, en algunas ocasiones, arrastrar las masas a guerras y desastres.

Si la trama persecutoria de estos temas delirantes es evidente, también hay que poner en evidencia su carácter megalomaniaco, en especial en los dos últimos tipos.

Su convicción irracional del poder y valía personal como forma de sobrecompensación de profundos sentimientos de insatisfacción y frustración, por lo que estas personas estarían delirando significativamente en la dirección de un *Yo imaginario* <sup>46</sup>(Henry Ey).

Un ejemplo histórico conocido por todos sería el dictador alemán Adolf Hitler (1889- 1945), cuyo fanático ideario condujo a la Humanidad al desastre de la Segunda Guerra Mundial. Sus ideas de grandeza y hostilidad le llevaron a poseer casi toda Europa y a casi destruirla por completo. El origen de sus ideas mesiánicas podría situarse en un hecho biográfico fundamental: la muerte de todos sus compañeros de brigada excepto el mismo en una arriesgada misión en 1916, en plena Primera Guerra Mundial. Mucho se ha escrito sobre la génesis de sus virulentas tramas delirantes en contra de los judíos, pero hay otro episodio en su vida fundamental que las explica parcialmente: En 1908 y 1910, el futuro canciller alemán fue sistemáticamente rechazado de la Academia de Bellas Artes de Viena, donde anhelaba formarse como acuarelista. La mayor parte de los directivos y profesores de dicha academia eran judíos... Hitler, al igual que Nerón, nunca dejó de pensar en sí mismo como en un artista que sacrificó el ejercicio de su talento estético en aras del deber <sup>201</sup>. Una de las características más relevantes de la personalidad de Hitler era la capacidad de manipular y subyugar a quienes lo rodearan; había personas que podían ser muy fuertes y seguras en sus campos de acción, pero en presencia de Hitler estas personalidades se veían disminuidas y manipuladas hasta el servilismo; por ejemplo Hermann Goering expresó al ministro de finanzas Schacht que: "*Cada vez que estoy frente al Führer siento el corazón en un puño*" – <sup>202</sup>. Hitler demostraba además una insensibilidad y falta de escrúpulos cuando se trataba de deshacerse de enemigos y/o sacrificar soldados; se puede citar como ejemplo el caso Fritz Todt. Todt, quien había contado con la plena confianza y privilegios del Führer hasta entonces, sostuvo una amarga reunión en la que discutió a viva voz con Hitler en la madrugada del 8 de febrero de 1942. Cuando terminó esa reunión este abordó un Heinkel 111, y al despegar dicho avión explotó. Horas después ordenaba a tomar la dirección de la Organización Todt a su arquitecto Albert Speer.

Cuando el Ministerio del Aire intentó investigar el accidente, Hitler paró en seco las investigaciones (se supo que Todt intentó convencer a Hitler de terminar la guerra).

Otro ejemplo más reciente podría ser el millonario saudí y archiconocido terrorista Osama Bin Laden (n. 1957). Tras ser entrenado por los servicios secretos estadounidenses e incrementar su fortuna en numerosas operaciones para potencias occidentales, el furibundo odio y la interpretación delirante y fanática de una doctrina religiosa le llevaron a organizar mayor matanza perpetrada en suelo norteamericano, el tristemente recordado 11 de septiembre de 2001, además de ser autor intelectual de otros atentados, a través de la red de Al- Qaeda.



*Adolf Hitler*



*Osama Bin Laden*

El delirio de reivindicación hipocondríaco correspondería a un cuadro de perjuicio y de quejas somáticas de tipo hipocondríaco que se proyecta en la relación médico-paciente y está constituido por la certeza delirante de haber sido objeto de un perjuicio por parte del médico. El paciente cree padecer una enfermedad venérea o de otro tipo y acusa a su médico de difundir su enfermedad para deteriorar su honor y su honra.

O quizás le considera responsable de sus molestias aparecidas tras una intervención quirúrgica o de hacer investigación clínica sin su consentimiento produciéndole dolor y malestar. En la génesis y desarrollo de la trama delirante encontramos las características paranoicas propias de estos cuadros, y las acciones contra el médico no deben ser infravaloradas, incluso los ataques violentos y planes de venganza meticulosamente preparados.

La *sinistrosis delirante* descrita por Brissaud <sup>203</sup> corresponde a otra forma temática de reivindicación que aparece de forma reactiva a un accidente y a los anhelos de indemnización por los sufrimientos ocasionados. Se diferencia de las neurosis sinistrósicas o de renta por la disposición caracteriológica que lo origina, la deformación hipertímica, la hiperestesia y la convicción con la que se desarrolla.

### **8.2.2. Delirios pasionales:**

Su magnífica descripción se la debemos, como hemos comentado previamente, a Gætian de Clérambault <sup>45</sup>. Integró la erotomanía y el delirio de celos en el cuadro clínico que denominó de forma genérica las “psicosis pasionales”. Ambos cuadros presentan las características psicopatológicas de los síndromes paranoides pero sobre un postulado inicial constituido por un conflicto ideo-afectivo centrado en pasiones amoratorias (el deseo de ser amado y la infelicidad).

**8.2.2.1. Delirio erotomaniaco o síndrome de Clérambault:** es la certeza delirante de “ser amado”, la cual constituye el paradigma del delirio en apariencia no persecutorio pero en cuyo trasfondo palpita de forma persistente lo paranoide. El cuadro, más frecuente en mujeres a partir de la cuarta década de la vida, evoluciona en tres fases: esperanza, despecho y rencor.



- a)** La fase de ESPERANZA es claramente sentimental, compensatoria de sentimientos crónicos de frustración e inferioridad compensados por el narcisismo (“soy el objeto de amor de otro”). Miradas de soslayo, proposiciones intuitivas, encuentros imprevistos, llamadas insinuantes, cortesías inusuales son interpretadas como manifestaciones inequívocas de enamoramiento por parte de un pretendiente<sup>204</sup>.  
Generalmente el irreal e imaginario enamorado es una persona desconocida pero se le antoja importante, rico e influyente. Es un amor platónico, expectante, esperanzado, nutrido de fantasías eróticas y sentimentales. Forma una verdadera estructura delirante porque la pasión tiene una organización esencialmente imaginaria.
- b)** La fase de DESPECHO es claramente paranoide- persecutoria: existen personas malintencionadas que le han calumniado, se han interpuesto maliciosamente para frustrar su amor, han creado una trama para desprestigiarle... Son personas conocidas, como amigas o vecinos, que movidas por la envidia intrigan para deshonorarle.
- c)** La fase de RENCOR es médico-legal, ya que la paciente es ya consciente del fracaso de su sentimiento amoroso. Ha encontrado niveles profundísimos de maldad y de villanía en la canallesca acción de sus presuntos e imaginarios intrigantes; incluso el ser amado se ha transformado en objeto de su resentimiento, pudiendo tramar venganza y realizar actos agresivos de índole médico-legal.

Existen indudablemente casos de erotomanía pura, pero es frecuente que se asocien a trastornos del estado de ánimo, fundamentalmente hipomanía (22%), aunque también depresión<sup>205</sup>. En el primer caso, los típicos síntomas asociados son grandiosidad, promiscuidad, hipersexualidad y ansiedad reactiva. Alcoholismo, síndrome de Frégoli e incluso esquizofrenia son patologías también asociadas a este tipo de delirio<sup>206</sup>.

Hollender y Callahan (1975) dividieron las ideas delirantes eróticas en dos subtipos<sup>207</sup>:

- a) Primarias o “puras” de súbita aparición, fijadas en un solo objeto y que se desarrollan como un sistema encapsulado (paranoia)
- b) Secundarias, de aparición y establecimiento graduales, superpuestas a otros síntomas (p. Ej, en esquizofrenia)

Seeman (1978) también dividió las erotomanías en dos grupos<sup>208</sup>:

- a) Aquellos pacientes con delirios fijos y constantes: se caracterizarían por tener un “amante fantasma”, y serían enfermos graves con un mayor número de ingresos hospitalarios. Reconocen el objeto amado sólo gradualmente y tendrían marcados rasgos dependientes de personalidad y escasa experiencia sexual previa. En este caso, las ideas delirantes podrían interpretarse como un mecanismo de defensa contra la baja autoestima.
- b) Aquellos pacientes con delirios poco duraderos pero muy intensos, vivenciados de forma apasionada y recurrente. Estos individuos serían personas mejor integradas, y que se verían repetidamente enamoradas de figuras con autoridad, fama o poder. Serían personas independientes, con grandes aspiraciones socioeconómicas y activa vida sexual. A veces, son impulsivos y agresivos. Muchos psicoanalistas han opinado que este grupo se comportaba así como mecanismo de defensa ante pulsiones homosexuales que aparecerían durante episodios de psicosis, o porque querían incorporar el poder y fama del objeto amado.

Muchos de los pacientes de este grupo serían diagnosticados de trastorno afectivo bipolar, psicosis histérica o trastorno límite de la personalidad.

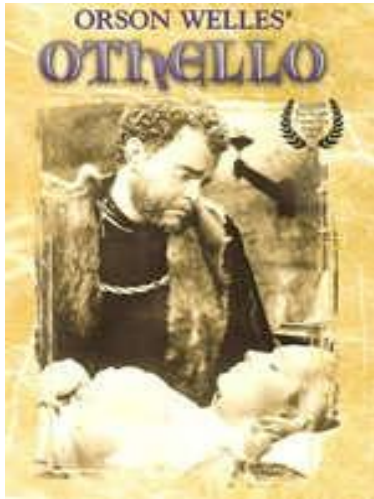
**8.2.2.2. *Delirio celotípico (síndrome de Otelo)*:** es la certeza delirante de la infidelidad del ser amado. Representa la forma más delirante más frecuente desde el punto de vista médico-forense, especialmente si el que delira en la pareja es el hombre, lo que resulta evidente. El delirio, sobre el terreno caracterológico de predisposición, aparece de forma brusca y se origina frecuentemente en un hecho anodino, pero que para el paciente resulta revelador de la infidelidad de su compañera. No es una mera sospecha, sino la certeza absoluta e irrefutable del engaño. Un saludo de su esposa a un hombre desconocido hasta ahora, un retraso en llegar al hogar, un cigarrillo apagado en la puerta de la casa, etc., son suficientes para ordenar todos los recuerdos de forma significativa en la dirección del delirio. Se siente traicionado, tratado con deslealtad y perfidia, deshonorado y burlado por su esposa.

A diferencia del *delirio celotípico alcohólico*, que suele centrar su rencor en la esposa desentendiéndose de “el otro”, aquí el rival cobra especial relieve: quiere saber quién es, como le conoció, en que le supera, poniendo de manifiesto esta morbosa curiosidad los mecanismos inconscientes de proyección. Somete a la esposa a interminables interrogatorios analizando contradicciones que alimenten su convicción. Busca pruebas, encontrándolas en hechos que nada demuestran pero que para el celoso tienen un valor incuestionable. Dudan de la legitimidad de sus hijos; otras veces, con morbosa imaginación, se sienten celosos de familiares próximos acusando a la compañera de mantener relaciones incestuosas. Las conductas agresivas son la norma y la esposa corre un grave peligro si la convivencia se mantiene...

En los casos de celotipia paranoide femenina las acciones médico-legales son más infrecuentes, pero abocan en el desmantelamiento de la familia en muchos casos.

No es infrecuente que se asocien, otros temas de tipo persecutorio, que el paciente intenta imbricar en la temática pasional.

Se trata de una auténtica encarnación de la actitud y pensamientos de Otelo hacia Desdémona en la célebre obra de Shakespeare.



*Cartel de la adaptación cinematográfica de "Otelo"      Gaetan G. De Clérambault (1872- 1934)*  
*dirigida por el genial Orson Welles (1952)*

### **8.2.3.      Delirio de interpretación de Sérieux y Capgras:**

El cuadro se inicia de una forma insidiosa a lo largo de un período prodrómico habitualmente largo para manifestarse clínicamente en edades medias de la vida, generalmente precipitadas por acontecimientos vivenciales. Podemos observar una construcción paranoica premórbida del carácter, y un mecanismo de elaboración delirante basada en la interpretación. En los períodos iniciales el paciente experimenta meras suposiciones y elabora pseudorrazonamientos sobre aspectos de la vida cotidiana, con ilusiones y deformaciones catatímicas de la realidad. Muestra leves modificaciones del humor, pero sin estructurar su pensamiento en verdadero delirio. No obstante, al mismo tiempo se van exagerando los rasgos caracteriales básicos de su personalidad que todavía le permiten una aceptable adaptación en las diversas áreas de su vida de relación.

El “período de estado” suele presentarse de forma aguda coincidiendo con una vivencia de intensa significación personal (un fracaso amoroso, un conflicto laboral, etc.) De repente todo cobra una nueva significación y todos los recuerdos, vivencias y sueños previamente deformados a lo largo de muchos años tiene una nueva y clarividente significación (“delirio retrospectivo”) siendo, a partir de este momento, los mecanismos interpretativos del pensamiento los que conducen sus razonamientos, explicando cuanto acontece de esta forma (“locura razonante”).

“*Interpretar*” es “la acción de concebir, ordenar o expresar de un modo personal la realidad”<sup>6</sup> (Real Academia de la Lengua Española). Es por lo tanto una forma subjetiva e intuitiva de percibir la realidad que cobra nuevas significaciones. El apragmatismo no se produce totalmente, ya que cuanto dice el/la paciente tiene cierta lógica, sin llegar a deformar totalmente la realidad, si bien “su realidad” se encuentra adaptada a la dirección del delirio. Las interpretaciones delirantes se dirigen tanto a las percepciones sensoriales (“interpretaciones exógenas”) como a las percepciones procedentes del propio paciente, tanto de su estado físico como mental (“interpretaciones endógenas”).

Así, una cifra escrita en la pizarra de clase por los alumnos es interpretada por la enferma profesora como signos sexuales en relación con su temor homosexual, o tirar un papel a la basura es interpretado como un insulto (inútil, basura...). Otro ejemplo: una lenta digestión o un estado de fatiga se interpreta como signo inequívoco de ser envenenado. Algunos pacientes utilizan mecanismos razonantes similares a la suposición, sin aceptar ninguna verdad, cuestionando hasta lo más evidente y elementalmente real, escépticamente dudando de todo hasta llegar a la duda delirante (“delirio de suposición” descrito por Sérieux y Capgras)<sup>12</sup>.

La temática delirante suele ser persecutoria, pero también de tipo megalomaniaco, pasional o místico, siendo frecuente que se entremezclen varios temas. A diferencia de los delirios anteriormente expuestos que se incrementan linealmente, de idea en idea, hasta formar un “sector delirante”, el delirio de interpretación se desarrolla en “redes de ideas delirantes”.

Por tanto, la sistematización es menos perfecta, más libre y caprichosa y la evolución es menos uniforme, presentando episodios de exacerbación alternados con episodios de aminoración de la intensidad de los síntomas. No obstante, la característica fundamental va a seguir siendo la cronicidad.

#### **8.2.4. Delirio sensitivo de relación (Kretschmer):**

Kretschmer describió en 1927 un cuadro clínico paranoico centrado en la relación social del paciente y que aparecía sobre una peculiar personalidad premórbida <sup>50</sup>.

Dicha personalidad premórbida tenía las descritas características sensitivas sobre una base temperamental fuertemente condicionada por factores constitucionales y endógenos (heredabilidad de la predisposición) y fenotípicamente expresada por un carácter adquirido a lo largo de la vida en donde los conflictos, frustraciones y vivencias de tipo afectivo cobran una especial importancia.

La influencia del medio tiene un papel desencadenante del cuadro, habiéndose descrito situaciones especialmente determinantes como los conflictos de la vida profesional, las exigencias ético- morales, la vida en el medio rural (donde la relación de vecindad es mucho más intensa que en las ciudades, siendo potencialmente generatriz de conflictos). Asimismo, se han identificado posibles grupos de riesgo <sup>209</sup>:

- Mujeres solteras que trabajan fuera del hogar.
- Mujeres solteras añosas.
- Gobernantes y personas con responsabilidades políticas.
- Autodidactas ambiciosos
- De forma especial, algunas personas dedicadas a la educación (“paranoia de las institutrices de Ziehen”<sup>210</sup>, “paranoia de los maestros de primaria de Spetch”<sup>211</sup>)

Sobre esta personalidad vulnerable, con una biografía personal dominada por múltiples frustraciones, sentimientos de repetidos fracasos, de conflictos éticos, de

humillaciones, con represión continua de los afectos, escrupulosos y dubitativos, con sentimientos crónicos de insatisfacción, y de forma coincidente con una experiencia patógena en la que el paciente observa una especial hostilidad del entorno (una humillación, descortesía, reproche, injusticia o desconsideración) va a poner en marcha el delirio. Éste va a ser persecutorio y concéntrico-el paciente es el centro del tema delirante- y de relación –ya que surge y se desarrolla en los conflictos de relación social entre el paciente y su entorno-. Las experiencias delirantes son de tipo autorreferencial y alusivo (*delirio sensitivo de autorreferencia*). El enfermo, preso de sus complejos, proyecta hacia el exterior los mismos reproches que el mismo se hace, creyendo que las personas de su entorno aluden y hacen referencia a sus defectos y culpas.

El delirio es vivido con pena y vergüenza, generando sentimientos de rencor y hostilidad muy intensos que nunca exterioriza. Esta introyección sistemática incrementa los sentimientos de frustración y tristeza. Desde el punto de vista forense, y siguiendo esta dinámica, los actos heteroagresivos son excepcionales.

#### **8.2.5. Delirio somático de parasitosis (Ekbom)**

La parasitosis delirante es un trastorno relativamente raro en el cual los pacientes tienen la creencia de estar infestados con parásitos, gusanos, insectos o bacterias. Habitualmente se quejan de picores cutáneos y las consiguientes lesiones por rascado. Estos enfermos están absolutamente convencidos de que lo que padecen es un problema obviamente corporal, por lo que nunca creerán que un tratamiento psiquiátrico pueda servirles de ayuda. Aunque sea más frecuente en mujeres de mediana edad, puede darse en cualquier grupo de edad, y también entre varones. No todos los delirios somáticos son similares, ni son únicamente un “trastorno delirante crónico”.

Se aceptan tres TIPOS DE PARASITOSIS <sup>212</sup>:

- 1) **Parasitosis “primaria” o psicótica:** en ella existe un delirio de infestación muy estructurado, pero no concurre ninguna otra patología psiquiátrica u orgánica. En la moderna clasificación DSM-IV <sup>14</sup> corresponde al diagnóstico “Trastorno delirante, subtipo somático” (F 22. 6).
- 2) **Parasitosis “secundaria” o funcional:** Sería un delirio de infestación en el contexto de una patología psiquiátrica más amplia. P. Ej., en la esquizofrenia, o en el delirium tremens por privación alcohólica.
- 3) **Parasitosis “orgánica”:** se trata de un delirio de infestación secundario a una enfermedad física o problema de salud general. En la moderna DSM-IV <sup>14</sup> corresponde al diagnóstico de “trastorno psicótico secundario a una enfermedad médica” (F 06.2)

En cualquier caso, los síntomas del delirio de infestación son muy reconocibles: quejas continuas de sentirse parasitado-expresadas con mucha angustia-, picores, rascado continuo hasta producir excoriaciones... son síntomas muy frecuentes <sup>213</sup>. Más raramente aparecen alucinaciones auditivas o comportamientos autoagresivos – cortes infligidos en zonas del cuerpo, aplicación de pesticidas sobre la propia piel- Los síntomas dermatológicos varían según el estadio de la enfermedad. En casos extremos, se observa el fenómeno de liquenificación de la piel o continuas dermatitis de contacto <sup>214</sup>.

Este delirio, poco frecuente, fue descrito por vez primera por Ekbom <sup>215</sup>, quien publicó una serie de 22 casos en 1938. Postuló que su origen se debía a sensaciones anormales o parestesias, a partir de las cuales los enfermos deducían que los parásitos se hallaban presentes. A partir de ese momento, a la parasitosis también se le conoce con el sobrenombre de “síndrome de Ekbom”.



En 1946, Wilson y Miller <sup>216</sup> recogieron 51 nuevos casos e identificaron etiologías del cuadro, tanto orgánicas (psicosis tóxica) como funcionales (melancolía involutiva). Bers y Conrad <sup>217</sup>, en 1954, destacaron también la probable asociación entre las alucinaciones táctiles y el subsiguiente delirio. Berrios <sup>218</sup> describe cómo los enfermos pasan de la duda acerca de la infestación (“es como si tuviese insectos...”.) a la convicción delirante (“sin duda, esto es porque tengo insectos...”).

Por su parte, Riding y Munro <sup>219</sup> diferenciaron entre el miedo a la infestación (fobia) y las creencias de proporciones delirantes, la cual denominaron “psicosis hipocondríaca monosintomática” (ampliable a otros delirios somáticos, no sólo al delirio de la parasitosis).

Skott <sup>220</sup> publicó un gran resumen de casos de parasitosis en 1978. Con una muestra de 57 pacientes propios, señaló una edad media de comienzo del cuadro muy alta -64 años-, preponderancia del sexo femenino (73% mujeres y 17% varones) y una duración media de los síntomas muy larga-cuatro años-.

Otras características que remarcó fueron:

- Asociación con retraso mental o CI límite en un 14% de los casos
- Existencia de una *folie á deux* en el 25% de los pacientes.
- Concomitancia de enfermedades físicas en el 42% de los casos, siendo especialmente frecuente la diabetes mellitus.
- Presencia de rasgos de personalidad histriónicos en un 26% de los enfermos.
- Reveló dos intentos de suicidio muy graves entre los pacientes seleccionados.

Lyell <sup>221</sup> dirigió un estudio en 1983 en el que recogió los datos de 193 dermatólogos de Gran Bretaña, los cuales incluyeron en dicho estudio un total de 282 pacientes. Muchos de ellos certificaron la extrema predominancia del trastorno en el sexo femenino, y que muchos de los pacientes habían intentado tratarse a sí mismos con insecticidas y pesticidas en aerosol aplicados en amplias zonas del cuerpo. Destacó, asimismo, la gran frecuencia del delirio compartido o *folie á deux* entre estos pacientes, así como la asociación del trastorno con la citada diabetes mellitus, y

con hepatitis, además de otros diagnósticos psiquiátricos como la depresión mayor o la esquizofrenia. Reilly y Batchelor<sup>222</sup> encontraron, en un 13% de los pacientes de su estudio de 1986, signos de eczema crónico y urticaria. Musalek y Kutzer<sup>223</sup> observaron en su estudio de 1990 que el 8,4% de sus pacientes tenían el síntoma psicótico inducido por otros, una psicosis compartida. El 82% de los enfermos eran mujeres, muchas de ellas inducidas a la creencia delirante por su esposo.

En cualquier caso, en raras ocasiones pueden coexistir en el mismo paciente ideas delirantes primarias de varios de los subtipos descritos, o darse de forma consecutiva, dada la personalidad previa paranoide que les predispone a ello.

---

## 9. TRATAMIENTO

---

Es indudable que las posibilidades terapéuticas del trastorno delirante crónico se ven muy limitadas, dada la dificultad para adherir al tratamiento a pacientes con una conciencia de enfermedad prácticamente nula. Habitualmente, no acuden a iniciativa propia a consulta especializada, y, cuando lo hacen, no suelen aceptar la toma de ningún fármaco antipsicótico. Por otra parte, la alta estructuración e irreductibilidad de la mayor parte de estos delirios no facilita una rápida acción ni siquiera de los neurolépticos más incisivos. Las frecuentes inclusiones del especialista en la trama delirante (*inclusión en el delirio*) por parte del enfermo hacen del tratamiento un proceso extremadamente complejo. El paranoico ve en el médico y en la acción terapéutica connivencia con sus perseguidores, así como la imposición por sentencia judicial a someterse a dicho tratamiento el instrumento de agresión. En general, y pese a la amplia disponibilidad de tratamientos antipsicóticos, el pronóstico suele ser desfavorable, especialmente en las formas más estructuradas y sistematizadas. El papel de la psicoterapia en estos enfermos está siendo cada vez más estudiado, con buenos resultados.

### 9.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

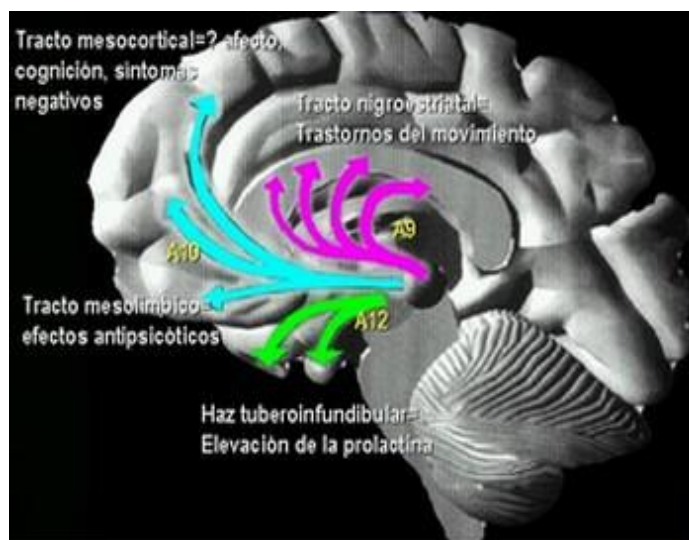
El desarrollo de los neurolépticos atípicos, con perfiles receptoriales más específicos que los antipsicóticos de primera generación, ha ampliado las posibilidades terapéuticas de este trastorno. Además, los antidepresivos pueden estar indicados en este trastorno, especialmente en las formas hiposténicas de los delirios crónicos donde las complicaciones depresivas son especialmente frecuentes (delirio sensitivo de referencia).

A diferencia de los enfermos esquizofrénicos, en los afectos de paranoia no es importante el control de síntomas negativos o cognitivos, ya que no aparecen en su desarrollo, y el ajuste pre-mórbido de dichos enfermos era habitualmente muy bueno. Por el contrario, la optimización de la acción dopaminérgica en receptores D2 y D3 de las membranas de determinadas neuronas contribuiría a la desestructuración del delirio primitivo y a la mejoría del cuadro. El tratamiento neuroléptico intenta frenar la productividad delirante, disminuir la angustia o miedo que pueda experimentar el paciente, aminorar la agresividad, favorecer la adaptación al medio y facilitar la psicoterapia.

La dosis y el tiempo de mantenimiento del tratamiento no están establecidos, pero generalmente son menores que para el tratamiento de las esquizofrenias. Aunque existen muchas posibilidades, en la actualidad tienden a utilizarse con más frecuencia los antipsicóticos atípicos, dada la especial sensibilidad de estos pacientes a los efectos extrapiramidales graves (discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno), con mayor incidencia que en los pacientes esquizofrénicos. No obstante, son todavía muy utilizados los de formulación depot, para facilitar la cumplimentación.

Aunque son múltiples las posibilidades farmacológicas, algunos neurolépticos han sido especialmente utilizados en el abordaje de la paranoia.

Repasaremos los más frecuentemente prescritos... Todos, de una forma o de otra, actúan sobre las vías dopaminérgicas.

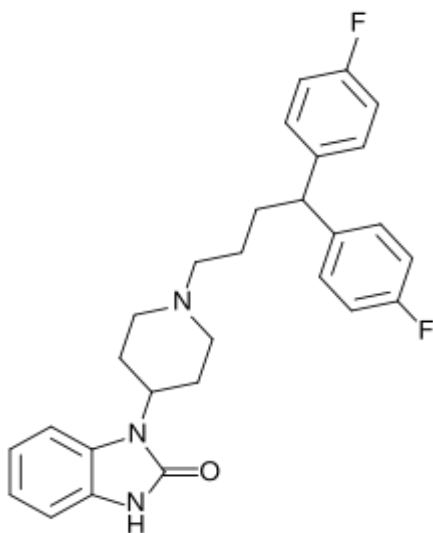


**Vías dopaminérgicas**

### 9.1.1. PIMOZIDA

Hasta hace pocos años, era prácticamente el único neuroléptico de elección ante determinados casos de trastorno delirante crónico, fundamentalmente en el delirio celotípico<sup>224</sup>. Muchos casos de estados delirantes monosintomáticos eran tratados con este fármaco, con buenos resultados clínicos<sup>225</sup>. Químicamente, se trata de una difenilbutilpiperidina, utilizada desde hace tiempo para el síndrome de Gilles de la Tourette y para las psicosis agudas y crónicas.

- **Farmacocinética:** Su biodisponibilidad es del 40-50%, con una concentración plasmática máxima (T<sub>max</sub>) a las 8 horas de la toma. Su vida media (t<sub>1/2</sub>) es de 53 horas y su eliminación urinaria sin metabolizar inferior al 1%.



1-[1-[4,4-bis(4-fluorophenyl)butyl]-  
4-piperidinyl]-1,3-dihydro-  
2H-benzimidazole-2-one

- **Precauciones de uso:** se debería evitar o prescribir con sumo cuidado en pacientes con hipertrofia prostática, íleo paralítico, retención urinaria, insuficiencia hepática, glaucoma, diabetes mellitus, parkinsonismo o hipopotasemia.

Asimismo, es deseable no utilizarlo en tratamiento asociado con fármacos hepatotóxicos o con fármacos que prolongan el intervalo QT.

- **Contraindicaciones:** depresión severa del SNC, feocromocitoma, depresión de la médula ósea, antecedentes alérgicos al fármaco o a alguna fenotiazina.
- **Reacciones adversas:** son parecidas a las de otros antipsicóticos típicos, especialmente las reacciones anticolinérgicas (sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa) También son frecuentes el estreñimiento, la fotosensibilidad, las alteraciones extrapiramidales, la somnolencia y la sedación. La reacción cardiovascular más importante es la prolongación del QT, lo que supone un importante riesgo de arritmias cardíacas. De hecho, se calcula que, en caso de intoxicación, con dosis de 1 mg/ kg, es ya muy probable el fallecimiento por fibrilación ventricular <sup>226</sup>.
- **Posología:** Disponible en presentaciones de 1 y 4 mg, es recomendable su administración antes del descanso nocturno y con alimentos <sup>227</sup>.

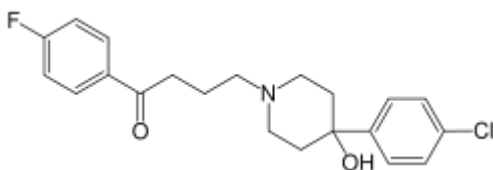
Es muy recomendable realizar un ECG antes del tratamiento, y posteriormente de forma periódica. Se debe evitar su uso durante la gestación y la lactancia, y en casos de insuficiencia renal. La dosis habitual es de 4-12 mg /24 hs.

Munro y Mok (1995) descubrieron en un estudio con 209 casos (n= 209) que la pimozida era el fármaco más utilizado <sup>225</sup> para el tratamiento de los trastornos delirantes hasta la implantación de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. De su muestra, casi el 45% de los enfermos diagnosticados de trastorno delirante recibían pimozida, encontrando diferencias significativas ( $p=0,055$ ) entre esos pacientes y los que recibían otro tratamiento, independientemente del subtipo de trastorno delirante <sup>225</sup>. Entre los tratados con pimozida, un 77,9% de ellos se habían curado o mejorado.

### 9.1.2. BUTIROFENONAS

El haloperidol es la más utilizada, como bloqueador no selectivo de los receptores dopaminérgicos. Su incisividad le hace ser un fármaco idóneo para los primeros días de tratamiento del trastorno delirante.

- **Farmacocinética:** Es un fármaco con buena biodisponibilidad, alrededor del 80%. Alcanza su concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) a las 3-6 hs., y su vida media ( $t_{1/2}$ ) es de unas 18 hs. Un 10% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas.



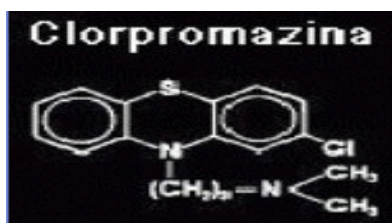
- **Precauciones de uso:** se debe evitar su uso en pacientes embarazadas, en niños pequeños, en ancianos o en enfermos con insuficiencia hepática.
- **Reacciones adversas:** son muy frecuentes los efectos secundarios extrapiramidales. También pueden aparecer vértigo, cefalea, inquietud, euforia, letargia, confusión, convulsiones y efectos hematológicos (leucopenia o leucocitosis, anemia, incluso agranulocitosis)<sup>226</sup>.
- **Interacciones:** al igual que el droperidol, tiene riesgo de toxicidad si se administra conjuntamente con trazodona, buspirona, fluoxetina, venlafaxina o paroxetina, y también con indometacina, isoniazida y rifampicina.
- **Posología:** Disponible en comprimidos, gotas y ampollas para su administración IM, la dosis recomendada es de 0,5-2 mg /8-12 hs., situándose la dosis máxima en 100 mg. diarios.

### 9.1.3. FENOTIAZINAS

Fueron los primeros antipsicóticos típicos en sintetizarse, por lo que se dispone de numerosos estudios sobre su uso en el tratamiento de la paranoia<sup>228, 229</sup>. La síntesis de la clorpromazina por Paul Charpentier y su posterior divulgación en 1952 por Delay y Deniker<sup>230</sup> supuso una auténtica revolución en las psicosis.

Otras fenotiazinas, como la tioproperacina (Majeptil), la tioridacina (Meleril, ya retirado), la trifluoperazina (Eskazine), la periciazina (Nemactil) o la perfenacina (Decentan) han constituido tratamientos vía oral muy utilizados. Cuando la sedación ha sido necesaria, la levomepromazina (Sinogán) ha sido de elección.

La clorpromazina, del llamado grupo de “fármacos típicos para tratar la Esquizofrenia”, es la fenotiazina que más se ha utilizado en la paranoia. Es un bloqueador del receptor D2 (inhibitorio) de la Dopamina que predomina en neuronas del Estriado Ventral (como las accumbens). También existen receptores D2 en el Estriado Dorsal y en el Túbulo Infundibular, en los que causa efectos secundarios.



Todas las fenotiazinas tienen diversas características comunes:

- **Farmacocinética:** tienen una biodisponibilidad variable, siendo mayor en el caso de la clorpromazina y de la levomepromazina (f= 50%). La vida máxima (T<sub>max</sub>) es de 4 hs. La vida media (t<sub>1/2</sub>) es variable, siendo máxima en el caso de la flufenazina y de la levomepromazina. Todas las fenotiazinas se unen fuertemente a proteínas plasmáticas.



- **Reacciones adversas:** Además de la altísima frecuencia de efectos extrapiramidales, pueden aparecer síntomas oculares –ptosis palpebral, queratopatía epitelial, opacidades corneales, retinopatía-, hematológicos –leucopenia, leucocitosis, eosinofilia-, cutáneos – pigmentación purpúrica, fotosensibilidad-, ictericia obstructiva, laringoespasma y broncoespasmo. Su **intoxicación** produce convulsiones, arritmias (taquicardias supraventriculares), hipotensión, hipertermia y rabdomiolisis. Se debe evitar su utilización en pacientes embarazadas en el tercer trimestre (producen ictericia neonatal) o durante la lactancia, además de en pacientes ancianos.
- **Interacciones:** existen numerosos fármacos que deben ser evitados si un enfermo sigue tratamiento con fenotiazinas, ya que aparecerían intoxicaciones graves, neurotoxicidad e incluso síndrome cerebral orgánico.

Los principales fármacos a evitar son: betabloqueantes adrenérgicos, carbamazepina, celecoxib, clonidina, cloroquina, fluvoxamina, litio, paroxetina, quinidina, IMAOs (tranilcipromina) y venlafaxina.

- **Posología:** La clorpromacina (Largactil) se administra a dosis de 25- 50 mg /8 hs., o bien en dosis única nocturna. La dosis máxima v.o. es de 300 mg./día. En forma parenteral, se administra en ampollas IM de 25 mg/5 ml, habitualmente cada 8 horas. Las dosis suelen ser menores que las utilizadas para la esquizofrenia.

#### 9.1.4. **FORMAS DEPOT**

##### 9.1.4.1. **ZUCLOPENTIXOL**

Se trata de un tioxanteno utilizado preferentemente en pacientes con esquizofrenia aguda o crónica con mal cumplimiento terapéutico. No obstante, también podría ser aplicable en casos graves de paranoia con nula adherencia al tratamiento. Es un antagonista de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 de la dopamina, y también actúa sobre receptores alfa1-adrenérgicos y receptores 5-HT2 de la serotonina. Su efecto es muy débil sobre los receptores histamínicos H1.

- **Farmacocinética:** en forma de decanoato de zuclopentixol, como forma depot, alcanza su concentración plasmática máxima (T<sub>max</sub>) a los 3-7 días de su administración. Su biodisponibilidad (f%) es cercana al 40% y el 99% circula unido a proteínas plasmáticas (F.P.)
- **Reacciones adversas:** las más frecuentes son las anticolinérgicas (sequedad de boca, retención urinaria) y las nerviosas (somnolencia, mareos, confusión, efectos extrapiramidales).

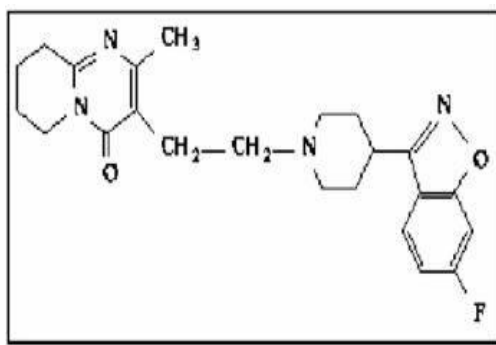
También pueden aparecer frecuentemente náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, sudoración o hipotensión arterial. La **intoxicación** con zuclopentixol cursa con fiebre, convulsiones –tratables con diazepam- y síntomas extrapiramidales - tratables con biperideno IM-, pudiendo llegar al coma.

- **Interacciones:** la fluoxetina y los antidepresivos tricíclicos inhiben su metabolismo, por lo que puede aparecer toxicidad por el zuclopentixol. La metoclopramida, los barbitúricos y el alcohol etílico suponen una suma de efectos.
- **Precauciones de uso:** En pacientes con cardiopatía isquémica, asma, depresión, glaucoma, epilepsia, porfiria, parkinsonismo, insuficiencia renal o insuficiencia hepática. El fármaco estaría contraindicado en enfermos diagnosticados de feocromocitoma, discrasias sanguíneas o con depresión del SNC.
- **Posología:** Suele presentarse en ampollas de 200 mg/ml. La pauta depot suele administrarse en forma IM (200-400 mg /2-4 semanas) en casos de esquizofrenia. En pacientes con trastornos delirantes la dosis es sensiblemente menor.

**9.1.4.2. FLUFENAZINA** El decanoato de flufenazina es una fenotiazina, con la particularidad de que siempre se administra vía I.M. como forma depot. Disponible en ampollas de 25 mg/ml (Modecate), la dosis habitual en adultos oscila entre los 12,5-25 mg/2-3 semanas.

### 9.1.5. RISPERIDONA

Es, probablemente, el antipsicótico atípico más utilizado en el abordaje farmacológico del trastorno delirante crónico. Se trata de un benzisoxazol, antagonista de los receptores D2 y 5HT2. Su metabolito hidroxilado, la hidroxirisperidona, presenta actividad farmacológica similar.



- **Farmacocinética:** Su biodisponibilidad es alta ( $f = 75-90 \%$ ), y su concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) se alcanza a las 2 horas. Su vida media ( $t_{1/2}$ ) es de tan sólo 3 horas, y casi el 90% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas.
- **Reacciones adversas:** las más importantes son los movimientos extrapiramidales (discinesia aguda, poco frecuente en dosis inferiores a 8 mg/ día, y discinesias tardías), las reacciones nerviosas (somnolencia, mareos, sedación, pero también cefalea, ansiedad, insomnio o agitación) y cardiovasculares (hipotensión ortostática, taquicardia y prolongación del intervalo QT en el ECG). Se han descrito episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia, por lo que en general se desaconseja su uso en personas mayores. A nivel endocrino, produce un aumento de la prolactina, con la consiguiente galactorrea, amenorrea o ginecomastia. También son frecuentes los casos de disfunción eréctil, pérdida de la eyaculación y reducción de la libido.

- **Precauciones de uso:** en casos de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, asma, depresión, glaucoma, parkinsonismo, epilepsia, insuficiencia renal o hepática.
- **Posología y utilización:** La risperidona oral puede prescribirse en casos de paranoia a dosis habitualmente menores que las utilizadas en casos de esquizofrenia. La dosis de inicio puede ser de 2 mg /día, aumentando progresivamente hasta un máximo de 12 mg /día, en tres tomas.

Por supuesto, existe la formulación de liberación retardada (Risperdal Consta, amp. vía IM), la cual es una gran alternativa terapéutica a los antipsicóticos depot clásicos anteriormente citados. La dosis media para casos de trastorno delirante con mala adherencia al tratamiento podría ser de 37,5- 50 mg/ 14 días <sup>231</sup>. Al parecer, la risperidona es especialmente útil en casos como los delirios secundarios a la infección por VIH <sup>231</sup>, incluso a dosis bajas (3- 6 mg/ día).

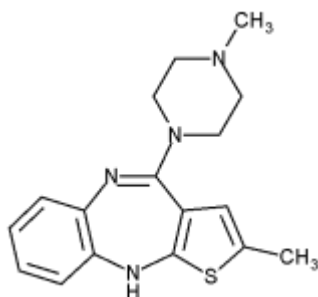
#### 9.1.6. **OLANZAPINA**

La Olanzapina es estructuralmente similar a la clozapina, y se clasifica como una tienobenzodiazepina. La Olanzapina tiene una mayor afinidad por el receptor de la serotonina 5-HT<sub>2</sub> que por el receptor D<sub>2</sub> de la dopamina.

Como muchos de los antipsicóticos atípicos, en comparación con los típicos, la olanzapina tiene una menor afinidad por los receptores de la histamina, los muscarínicos y  $\alpha$ -adrenérgicos.

El modo de acción de la actividad antipsicótica de la olanzapina es desconocida. Puede implicar un efecto antagónico sobre los receptores de la serotonina. El efecto antagónico sobre los receptores de la dopamina se asocia con efectos extrapiramidales como la discinesia y también con los efectos terapéuticos. Al antagonizar los receptores H<sub>1</sub> de la histamina se puede producir sedación.

- **Farmacocinética:** Su biodisponibilidad (f) es mayor del 50%, y alcanza su concentración plasmática máxima (T<sub>max</sub>) a las 5-8 horas de su toma. El 93% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas. Su vida media (t<sub>1/2</sub>) es notablemente larga, en torno a las 34 horas. Un 43% del fármaco se elimina por la orina sin metabolizar.



*2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina*

- **Reacciones adversas:** los efectos secundarios más frecuentes son los de tipo anticolinérgico – estreñimiento, sequedad de boca, retención urinaria-, nerviosas – somnolencia, parkinsonismos, ACV en ancianos- y el característico aumento del apetito y del peso, a veces acompañado de hiperlipemia e hiperglucemia. Asimismo, se han descrito numerosos casos de hiperprolactinemia, la cual cursa con ginecomastia y galactorrea<sup>232</sup>. Más raras son la fotosensibilidad, la taquicardia, la hipotensión ortostática, la elevación de transaminasas o la leucopenia. Su **intoxicación** cursa con gran somnolencia, visión borrosa, midriasis, hipotensión, depresión respiratoria y alteraciones extrapiramidales (las cuales se tratan con antihistamínicos o anticolinérgicos).
- **Interacciones:** El ciprofloxacino y la fluvoxamina provocan la inhibición metabólica de la olanzapina, teniendo como consecuencia la posible toxicidad de esta última (en la eliminación de los tres fármacos participan las mismas isoenzimas CYP 1 A2 y CYP 2D6). La carbamazepina y el tabaco producen una gran inducción enzimática, por lo que conllevan el riesgo de ineficacia de la olanzapina.

- **Precauciones de uso:** debe prescribirse con sumo cuidado en aquellos enfermos que padecen de hipertrofia prostática, retención urinaria, íleo paralítico, insuficiencia hepática, diabetes mellitus, epilepsia, parkinsonismo, síndrome mieloproliferativo o leucopenia, así como a personas que residan en lugares con altas temperaturas. Se ha descrito en ensayos controlados <sup>232</sup> una incidencia más alta de muerte por accidentes cerebrovasculares en pacientes ancianos con psicosis y/o alteraciones conductuales relacionadas con demencia.

Estaría **contraindicada** la utilización de la olanzapina en casos de depresión severa del SNC, glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes alérgicos al fármaco.

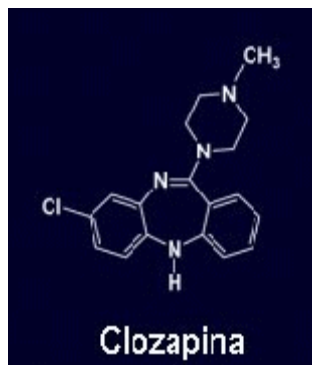
- **Posología y uso:** Disponible en comprimidos de 2,5, 5, 7,5 o 10 mg. (también en formas bucodispersables). Estas últimas suelen ser las más útiles en pacientes afectos de paranoia con escasa conciencia de enfermedad. La dosis inicial se situaría en los 5-10 mg /día.

#### 9.1.7. **CLOZAPINA**

La **clozapina** fue el primero de una serie de fármacos diseñados para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos denominados antipsicóticos atípicos. Creado a finales de los años 1950, pronto se comprobaron sus especiales características: baja tasa de efectos adversos neurológicos extrapiramidales (temblor, parkinsonismo) y mayor eficacia frente a otros antipsicóticos. Sin embargo es un fármaco con frecuentes efectos adversos a otros niveles (fuerte sedación, aumento de peso, descenso de la tensión arterial, aumento de triglicéridos, discrasias sanguíneas graves, etc.) y que a principios de los años 70 se asoció a una serie de casos de agranulocitosis mortal en Finlandia y EE.UU.

Por este motivo se retiró del mercado en gran número de países y no fue hasta finales de los años 80 cuando se decidió recuperar para la terapéutica psiquiátrica dado su peculiar perfil de eficacia y tolerancia; sin embargo para autorizar su comercialización el laboratorio fabricante obligó a instaurar un protocolo de control hematológico con el fin de detectar precozmente el descenso de leucocitos y evitar mediante la retirada inmediata del fármaco la aparición de agranulocitosis. Actualmente, se considera imprescindible controlar con hemogramas semanales (las primeras 18 semanas) el recuento de células en sangre periférica. A partir de la 19ª semana, el control es mensual. Si la cifra de leucocitos es menor a  $3000/\text{mm}^3$  se aconseja suspender inmediatamente el fármaco.

Además de usarse en esquizofrenias se ha utilizado en otros trastornos con síntomas psicóticos (trastorno delirante, trastornos bipolares y depresivos) y en diversas enfermedades neurológicas en las que aparecen síntomas psicóticos complicando el cuadro orgánico (Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy difusos) y que son especialmente sensibles a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos.



- **Farmacocinética:** Esta dibenzodiazepina tiene una biodisponibilidad (f) parecida a la olanzapina, algo mayor al 50%. Su concentración plasmática máxima o T max se alcanza a las dos horas y media. Su vida media ( $t_{1/2}$ ) es menor que la olanzapina, en torno a las 8-12 horas. El 90% del fármaco circula fijado a proteínas plasmáticas, y tan sólo el 1% se excreta por vía urinaria sin metabolizar.

- **Interacciones:** - Muchos fármacos producen suma de efectos con la clozapina, y, por tanto, riesgo de toxicidad de la misma. Los principales son los anticolinérgicos, los antidepresivos tricíclicos, los citostáticos, el cloramfenicol, el cotrimoxazol, el enalapril, la fenilbutazona, las sulfamidas y las pirazolonas.
- Además, existen fármacos que producen inhibición metabólica, causando todavía más riesgo de toxicidad por la clozapina. En este grupo situaríamos a la cimetidina, la eritromicina y algunos ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)
- Por el contrario, otros producen inducción metabólica, con el consiguiente riesgo de ineficacia de la clozapina. Los principales serían la carbamacepina, la fenitoína, el valproato y la rifampicina.
- **Posología y uso:** La dosis inicial debe ser muy baja, en torno a los 12,5 mg/ 12 hs. El primer día, con incremento progresivo de la dosis en 25-50 mg/día, si no acontecen problemas hematológicos. Como dosis de mantenimiento se utilizan cifras sensiblemente menores a las prescritas en pacientes esquizofrénicos (150-200 mg/día).

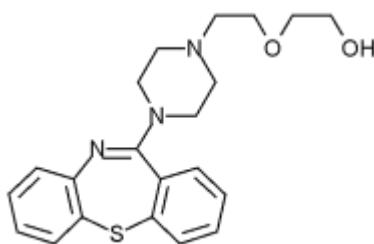
Existen casos descritos que han evolucionado hacia la total desestructuración del delirio en seis meses, con dosis de sólo 175 mg/ día, con significativas reducciones en las escalas BPRS y GAF<sup>233</sup>. Como efecto residual tras el tratamiento con clozapina, se describió la aparición de síntomas obsesivos-compulsivos que fueron sustituyendo a los contenidos delirantes del pensamiento. Dichos síntomas pueden deberse al potente antagonismo serotoninérgico de la clozapina, los cuales ni siquiera mejoran siempre con clomipramina<sup>233</sup>.



### 9.1.8. QUETIAPINA

Se piensa que la quetiapina ejerce su efecto antipsicótico en parte a través de su actividad como antagonista de los receptores de la serotonina y dopamina, específicamente los D<sub>2</sub> de la dopamina, el adrenoreceptor alfa-1 y alfa-2 y los receptores de la serotonina 5-HT<sub>2</sub>. Exploraciones con PET en serie, evaluando la ocupación de los receptores D<sub>2</sub> por la quetiapina mostraron que se disocia rápidamente de estos. Teóricamente, esto permite a las fuentes fisiológicas normales de dopamina elicitar sus efectos normales en áreas como el nigroestriado y las vías tuberoinfundibulares, minimizando de este modo el riesgo de efectos secundarios como pseudoparkinson y elevaciones de la prolactina<sup>234</sup>.

La quetiapina también ha mostrado un efecto antagonista sobre el receptor H<sub>1</sub> de la histamina. Se piensa que esto es el responsable de los efectos sedantes del fármaco.

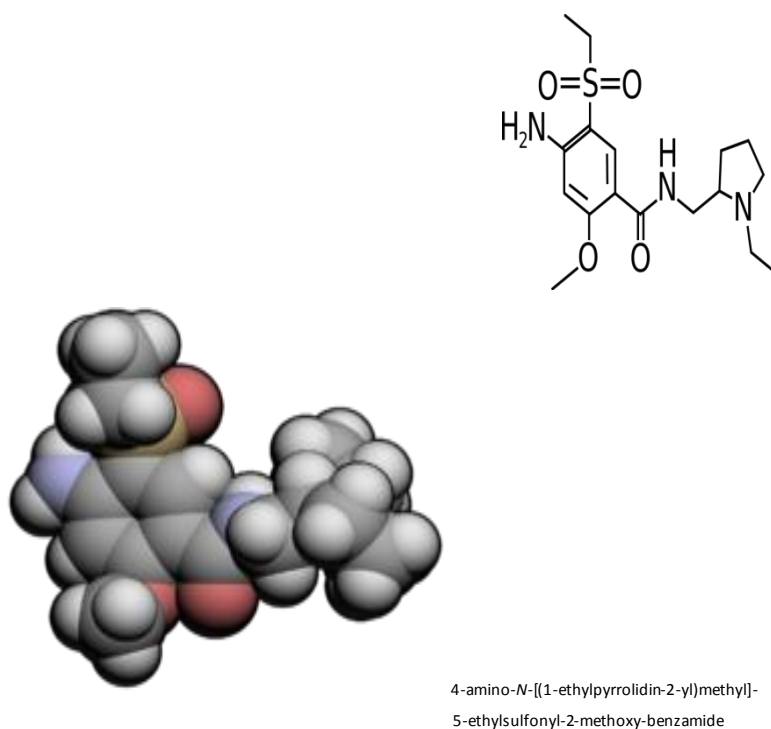


2-(2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepina-11-yl)-1-piperazinyl)etoxi)etanol

- **Farmacocinética:** Es una dibenzotiazepina cuya biodisponibilidad (f) es baja, en torno al 9%. La concentración plasmática máxima (T<sub>max</sub>) se alcanza de forma temprana, a la hora y media de la ingesta, y su vida media (t<sub>1/2</sub>) es de 7 horas. Un 83% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas (F.P.)

- **Reacciones adversas:** las más características son las nerviosas (somnolencia, mareos), pero también se dan reacciones anticolinérgicas (estreñimiento, sequedad de boca), cardiovasculares (hipotensión ortostática, síncope) y hematológicas (leucopenia, eosinofilia). Se han descrito casos de elevación de las transaminasas hepáticas utilizando quetiapina a dosis altas <sup>234</sup>. La **intoxicación** por quetiapina cursa con hipotensión arterial grave, taquicardia, prolongación del intervalo QT y coma. Su tratamiento es puramente sintomático.
  
- **Precauciones de uso:** se debe prescribir con cautela en enfermos con hipotensión arterial, enfermedad cerebrovascular y antecedentes de epilepsia. Estaría contraindicado su uso asociado a fármacos inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, nelfinavir...), antifúngicos, claritromicina, eritromicina o nefazodona.
  
- **Interacciones:** su uso consumiendo alcohol etílico produce neurotoxicidad. La carbamazepina, la fenitoína y los barbitúricos producen inducción metabólica, por lo que causan riesgo de ineficacia de la quetiapina.
  
- **Posología y utilización:** la escalada de dosis debe ser lenta, comenzando con 25 mg /12 hs. La dosis de mantenimiento se sitúa entre los 300-450 mg/día, siendo más alta en episodios agudos, especialmente en régimen de hospitalización (dosis máxima de 1200 mg/día). Su uso en ancianos no debería superar la dosis diaria de 400 mg.

#### 9.1.9. AMISULPRIDE



Es una benzamida, del mismo grupo que la tiaprida o la sulpirida. Es una molécula que actúa como agonista puro de los receptores dopaminérgicos D2 y D3, por los que tiene mucha afinidad. No comercializado en los EEUU (su uso no ha sido todavía aprobado por la FDA), constituye un prometedor tratamiento para las psicosis en muchos países europeos.

- **Farmacocinética:** Su biodisponibilidad (f) es del 48%. Alcanza su concentración plasmática máxima (T max) a las 2-6 hs. de su toma, y su vida media (t ½) es de 12 horas. El 90% del fármaco se elimina por la vía urinaria sin metabolizar. Tan sólo el 16% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas (F.P.)

- **Reacciones adversas:** las más frecuentemente descritas son las reacciones cardiovasculares (hipotensión, bradicardia, prolongación del QT) <sup>235</sup>, nerviosas (somnolencia, distonía aguda, síntomas extrapiramidales como temblor, rigidez o acatisia) o digestivas (estreñimiento, sequedad de boca, hipersalivación). Se han descrito casos de hiperprolactinemia <sup>235</sup> con galactorrea, amenorrea, disfunción orgásmica o ginecomastia. Su **intoxicación** cursa con un lógico incremento de la intensidad de efectos secundarios, inquietud, coma, agitación, confusión e hipotensión.
  
- **Interacciones:** es un fármaco seguro en este aspecto, ya que sólo genera problemas con los dopaminérgicos (por antagonismo de efectos, acarrea un riesgo de ineficacia del antipsicótico) y con las benzodiacepinas (por suma de efectos, puede generar una importante depresión del SNC).
  
- **Precauciones:** en pacientes con epilepsia o enfermedad de Parkinson. Está contraindicado su uso en aquellos pacientes con tumores concomitantes como el prolactinoma hipofisario o el cáncer de mama, también si tienen diagnóstico de feocromocitoma. Antes de administrarlo, es importante descartar arritmias cardíacas: bradicardia de menos de 55 lpm, prolongación del QT e hipopotasemia.
  
- **Posología y utilización:** disponible en comprimidos y en solución, la dosis inicial de amisulpride sería 200 mg /12 hs., permitiendo una rápida escalada de dosis. La dosis máxima recomendada en casos de delirios incoercibles es de 1200 mg/ día.

## 9.2. TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO

La psicoterapia de este grupo de pacientes delirantes es verdaderamente difícil, dada su gran reticencia a acudir a las sesiones y a su actitud durante las mismas. Freud consideraba que el paranoico sólo tiene capacidad de transferencia negativa, y por lo tanto no hay posibilidad de efectos terapéuticos <sup>53</sup>. Otros autores <sup>236</sup> consideran que la combinación de la psicoterapia con los psicofármacos tiene un mejor pronóstico, mejorando el paciente desde el punto de vista clínico y social. En cualquier caso, es precisa una gran experiencia y destreza profesional para afrontar cualquier intervención psicoterapéutica con este tipo de pacientes. La contratransferencia cobra mucha importancia en algunos casos.

En conjunto, los **OBJETIVOS ESTRATÉGICOS** de la psicoterapia podrían ser los siguientes:

- 1) Preparación para el tratamiento: Las primeras fases del abordaje terapéutico van a ser especialmente difíciles. Crear un adecuado ambiente transferencial para poder proseguir en el trabajo psicoterapéutico es un objetivo limitado, pero imprescindible para abordar posteriormente una acción más en profundidad. Crear un mínimo sentimiento de confianza y una buena alianza terapéutica serían los cimientos de este trabajo. Ir directamente al núcleo delirante, intentando desmontar el delirio con la contraposición de lo real resulta muy perjudicial la mayor parte de las veces, ya que el paciente se siente agredido y responde con suspicacia. Resulta más eficaz no tocar la temática delirante en su sector y actuar periféricamente.

- 2) Reducir la experiencia centrada sobre sí mismos: dado que el paciente paranoico es extremadamente sensible a las críticas, con actitudes de anticipación frente al rechazo y a la humillación, se debe ser muy cauteloso en no producir dolor psíquico con actitudes aversivas. Las tendencias centradas en sí mismos, muy propias del paranoide, son un buen material para empezar el trabajo psicoterapéutico, intentando reducir esta actitud predominante.
  
- 3) Reducir el mecanismo de defensa de la proyección: la tendencia a reproducir los conflictos fuera del Yo –lo que implica escrutación hipervigilante del entorno y su utilización sistemática- debe reducirse. Lo mejor es hacerlo de forma indirecta, aumentando el sentido de autoeficacia, según el sistema descrito por Beck y Freeman <sup>237</sup>.
  
- 4) Reducir el retraimiento social: el pensamiento delirante paranoide origina el retraimiento de los contactos con los demás, para evitar el rechazo. El retraimiento favorece la distorsión de la realidad, ya que el pensamiento subjetivo no se halla contrapesado por la objetividad.
  
- 5) Fomentar expresiones emocionales positivas: el paciente paranoide muestra un patrón de conducta suspicaz e interpersonalmente combativo. El aprendizaje de la expresión socializada de la agresividad y control de su ira son formas de mejorar la adaptación. La valoración de las expresiones emocionales positivas por parte del terapeuta actúa reforzando dicha expresión.

- 6) Fomentar la adquisición de nuevos mecanismos de afrontamiento: el enfermo paranoico presenta un estilo tenaz e inalterable de afrontamiento basado en creencias fijas e inflexibles sobre una actitud de perjuicio y hostilidad del entorno hacia él. Esto origina, lógicamente, hipervigilancia, irascibilidad e inflexibilidad. Se debe insistir en el tratamiento psicoterapéutico en la adquisición de nuevas y variadas maneras de afrontar sus conflictos y buscar soluciones.

En conjunto, el OBJETIVO FUNDAMENTAL sería la limitación del núcleo delirante de la personalidad del paciente (*enquistamiento del delirio*) y actuar psicoterápicamente sobre el resto de la personalidad, potenciando los mecanismos de adaptación personal y social.

En general, los métodos psicoanalíticos no se encuentran indicados, al menos la cura tipo. Las psicoterapias breves de orientación analítica pueden resultar beneficiosas. A nivel de terapia conductual, el entrenamiento en habilidades sociales proporciona buenos resultados.

Las terapias familiares y sistémicas estarían indicadas tanto para mejorar la adaptación del paciente en el grupo familiar como para psicopedagógicamente adiestrar a los familiares en el trato con el paciente.

La psicoterapia de grupo es particularmente potenciadora de adaptaciones a la realidad, por lo que el paciente se podría beneficiar de la dinámica grupal siempre y cuando su patología le permita una suficiente adaptación e integración en el grupo.

### 9.2.1. Psicoterapia cognitivo- conductual

Las técnicas cognitivo- conductuales se han mostrado eficaces en la mejoría de los pacientes con trastornos delirantes, y son quizás las más utilizadas actualmente. Aunque existen numerosos escépticos hacia su validez, es fácil deducir su efectividad si meditamos acerca de la formación de la idea delirante como proceso eminentemente cognitivo. Los principales logros iniciales de esta terapia son el alivio sintomático<sup>238, 239</sup> y la mejoría de la adherencia al tratamiento<sup>240</sup>. Estos claros beneficios contradicen la idea tradicional de que los delirios carecen de comprensibilidad, y que existen como un fenómeno diferente a las creencias normales<sup>241</sup>.

En el desarrollo de las técnicas cognitivo- conductuales han influido de forma creciente los modelos de “procesamiento de la información” (p. Ej. Bentall, en 1996)<sup>242</sup>. Además, el contenido de los síntomas delirantes y el proceso de su desarrollo ya se ven como el hecho crucial para entender la psicopatología del paciente; es evidente la existencia de lazos entre estresores psicosociales y en fases tempranas del trastorno y el contenido de los síntomas psicóticos. En cualquier caso, a menos que el terapeuta identifique claramente una clara relación entre esas experiencias del paciente y la aparición y esquema del síntoma psicótico, la efectividad de la terapia sería cuestionable. Pero si tomamos como cierto que los síntomas psicóticos son comprensibles, tanto en su contenido, como en su desarrollo y mantenimiento (no suele ser así en la esquizofrenia), tendría implicaciones claras en los objetivos de cualquier intervención psicoterápica:

- 1) Facilitar el compromiso y la adherencia al tratamiento
- 2) Guiar el proceso personal de mejoría
- 3) Reparar alianzas terapéuticas rotas por una actitud susceptible.
- 4) Conseguir mejoría de sus alteraciones emocionales y conductuales.



#### 9.2.1.1. *Instrumentos previos a la terapia:*

Antes de iniciar la psicoterapia cognitivo conductual, es necesario “enganchar” al paciente mostrando empatía con él, transmitiendo comprensión y preocupación por los síntomas o “problemas” que el paciente sí reconocerá de inmediato: “estoy muy agobiado con todo lo que me pasa”, “mi vida ha cambiado por todo ello”, “creo que estoy desarrollando una depresión...”. Detalles por los que sí que aceptará recibir ayuda, y hasta la prescripción de algún fármaco. Confrontar sus creencias delirantes con la realidad sólo conseguirá su huida inmediata... Una vez que el terapeuta se ha ganado la confianza parcial del enfermo –el cual muchas veces interpretará al médico como un “aliado” frente a aquellos que no cesan de perjudicarlo-, es deseable afinar el diagnóstico de la gravedad y contenido de los delirios.

- a) Uno de los instrumentos más utilizados es la **escala MADS** (Maudsley Assesment of Delusions Scale), validada en 1993 por Buchanan y colaboradores<sup>243</sup>. Consta de ocho dimensiones las cuales valoran, mediante 53 ítems:

- 1 Convicción del delirio
- 2 Factores de mantenimiento del delirio
- 3 Afecto asociado al delirio
- 4 Acciones derivadas del delirio
- 5 Idiosincrasia del delirio
- 6 Grado de preocupación
- 7 Sistematización
- 8 Insight

La escala MADS fue diseñada para su utilización como instrumento en la investigación. Su finalidad era obtener información sobre la fenomenología delirante, y particularmente, determinar si diferentes tipos de creencias delirantes están unidas a diferentes tipos de conductas (defensivas, violentas, etc.). Se trata de una entrevista estandarizada en la que se evalúan las siete dimensiones anteriormente citadas.

Se hacen al paciente distintas preguntas según las dimensiones que se evalúan. Sus respuestas se puntúan según criterios distintos en cada dimensión, en una escala de 0 a 4.

La escala MADS tiene una buena consistencia interna y se muestra sensible al cambio. No obstante, no es recomendable para situaciones en que la evaluación deba repetirse muchas veces: la fiabilidad test-retest en un intervalo de 3 a 5 meses es relativamente baja (coeficiente kappa= 0,63).

- b) Otro instrumento de medida que ha demostrado su utilidad es la **escala CPRS** (Comprehensive Psychopathological Rating Scale), validada en 1978 por Asberg, Montgomery y colaboradores <sup>244</sup>. Fue diseñada para medir los cambios en la gravedad de la psicopatología de un amplio rango de trastornos psiquiátricos, en particular los cambios producidos tras una intervención terapéutica. Su duración es de 45 a 60 minutos, y pretende ser sensible al cambio.

La escala CPRS consiste en 67 ítems: 40 basados en los síntomas según el paciente, 25 basados en las conductas observadas, 1 ítem de valoración global y 1 ítem donde el entrevistador valora la fiabilidad de la entrevista. Las valoraciones se basan en toda la información que se recoge en una entrevista a continuación de la entrevista clínica psiquiátrica, pues los autores consideran que así se consiguen valoraciones más válidas que con protocolos de entrevistas estructuradas.

De los 40 ítems indicativos de síntomas relatados por el propio paciente, seis están incluidos en la sección de delirios, aunque también se contemplan creencias delirantes en uno de los ítems incluidos en la sección de vivencias del yo (en concreto, la sensación de ser controlado) y en otro de los ítems incluidos en la sección de pensamiento (bloqueo del pensamiento). Los ítems reciben una puntuación de gravedad a través de las escalas Likert de 4 puntos (0= ausencia de síntoma, 1= posible desviación, pero dentro de lo normal, 2= síntoma claramente patológico, 3= síntoma patológico en grado extremo).

Se recomienda el uso de puntos intermedios en la escala Likert (p. Ej. 2,5) para aumentar la sensibilidad de la escala.

Si se examina con atención la escala de valoración de los síntomas delirantes, se aprecia que parecen entremezclarse las dimensiones de frecuencia y convicción.

La escala CPRS tiene altos coeficientes de fiabilidad interjueces para todos los síntomas positivos, aun con breves períodos de entrenamiento.

- c) Para identificar una personalidad previa paranoide que haya colaborado en la formación y mantenimiento del delirio es muy útil el **SQ** (Schema Questionnaire), elaborado en 1995 por Schmidt, Joiner, Young y Telch <sup>245</sup>.

El cuestionario SQ provee al propio paciente con conocimientos acerca de sí mismo en relación con otros y con su ambiente, y como fue forjándose esa relación a través de su infancia y adolescencia. Dicha relación, en el caso de los trastornos de la personalidad, es disfuncional en grado variable. Este cuestionario comprende 18 esquemas en los cinco dominios siguientes:

- 1) Rechazo y desconexión del entorno.
- 2) Pérdida de autonomía y capacidad de acción
- 3) Limitaciones del paciente
- 4) Direccionalidad y propósito de las conductas
- 5) Inhibición e hipervigilancia

#### **9.2.1.2. Proceso terapéutico:**

El tiempo y número de sesiones para que la terapia sea efectiva es variable, pero podría estar en torno a las 15-20 sesiones en el espacio de diez o doce meses. La utilidad de este tiempo de terapia ha sido expuesta en algunos estudios, como el de Sensky y sus colaboradores <sup>246</sup>. Al finalizar la misma, una nueva medición del contenido delirante del pensamiento a través de las escala MADS y CPRS es aconsejable. A lo largo del trabajo del terapeuta, un cierto sentido del humor es recomendable, sin llegar al extremo.

Una vez conocidos el factor precipitante de la formación del delirio y la afectación por el mismo de la vida diaria del paciente, es más fácil desentrañar y desenredar el contenido delirante, casi siempre comprensible. Los delirios no difieren cualitativamente de las creencias normales <sup>247</sup>. La comprensibilidad de ese delirio concreto será mayor, lógicamente, cuanto más vaya conociendo el terapeuta al paciente.

El imprescindible paso previo es el establecimiento de una alianza terapéutica. Esa aproximación muy colaboradora del terapeuta hacia el paciente funciona mucho mejor que la confrontación, la cual puede ser contraproducente de inicio. Por definición, un paciente paranoico no cree que sus ideas son erróneas, pero sí pueden estar dispuestos a discutir las si sienten que están acompañados por una persona comprensiva, dialogante y digna de confianza <sup>248</sup>.

Con el paso del tiempo, comienzan a estar dispuestos a escuchar explicaciones alternativas a sus creencias (aunque no necesariamente a aceptarlas como válidas...)

Bentall y sus colaboradores sugirieron la utilidad de intentar movilizar y modificar el afecto asociado a la idea delirante, en lugar de intentar cambiar el propio concepto delirante <sup>249</sup>. Garety postuló que se deben usar inicialmente estrategias cognitivo- conductuales muy generales –incluso en terapia de grupo– para tratar el estrés asociado al delirio, y posteriormente iniciar la terapia individualizada para solucionar lo demás <sup>250</sup>. No olvidemos que es precisa una gran energía afectiva para el mantenimiento del delirio por parte del paciente, el cual se contrapone siempre a la “tozuda” realidad...

El consenso actual afirma que la terapia cognitivo- conductual para los delirios comprende tres fases <sup>251</sup>:

- 1) Preparación del paciente para la terapia
- 2) “Desafío” cognitivo de la convicción delirante
- 3) “Test de realidad”

No obstante, todavía no se ha establecido ese consenso de forma generalizada, a pesar de algunos estudios observacionales de cohortes realizados en las últimas décadas: Chadwick y Lowe (1994) encontraron que la combinación de un cierto desafío o confrontación verbal con un test o comprobación de la realidad reducía el nivel de convicción delirante en diez de cada doce pacientes en un período de seis meses <sup>252</sup>. Como parte de un programa de terapia cognitivo-conductual más amplio en pacientes con psicosis, Garety et al. (1996) administraron un total de 16 sesiones a lo largo de un período de seis meses de duración y encontraron una significativa reducción de la convicción delirante, de la sintomatología general y de la depresión en un grupo de trece participantes <sup>253</sup>. Sharp et al. (1996), por el contrario, aplicaron técnicas similares a un grupo con convicciones delirantes de tipo persecutorio puro, y no obtuvieron resultado positivo <sup>254</sup>.

#### **9.2.1.3. Ejemplo práctico: caso clínico**

*A.G. C. es una mujer de 41 años que ha sido tratada a lo largo de 2007 en consulta, tras una historia de trastorno delirante de seis años de duración, con síntomas depresivos ocasionales. Por dichos antecedentes psicopatológicos le habían sido prescritos 10 mg diarios de olanzapina y 200 mg diarios de sertralina. Su cumplimiento terapéutico había sido regular, aunque nunca había abandonado el tratamiento por completo. Su creencia delirante consistía en la convicción de poseer un testículo alojado en su vagina, y que este hecho era conocido por todo su vecindario. A pesar de los testimonios obviamente contrarios de su esposo y de su ginecólogo, el delirio permanecía imperturbable. No comentó nunca ningún antecedente médico-quirúrgico de gravedad, excepto haber sido intervenida de un pequeño mioma uterino ocho años atrás... Administrativa de profesión, convivía con su marido y sus hijas de once y tres años.*

*En las primeras consultas ya comenzó a hablar con precisión de su problema, confirmando su absoluta creencia en la existencia de ese testículo. Lloraba cuando comentaba cómo sus vecinos la consideraban una “freak”, describiendo sus propias reacciones de ira ante la actitud de dichos vecinos.*

*Como consecuencia, permanecía encerrada en casa, encontrándose de baja laboral por depresión, y no se atrevía ni siquiera a ir al supermercado “para no recibir los insultos y las risas de la gente”. Reconocía abiertamente que tenía una depresión, y aceptó a seguir tratamiento farmacológico y psicoterapia por este motivo. Obtuvo un resultado de 32 en la escala MADRS y de 31 en la escala CPRS. Además, realizó el cuestionario SQ, puntuando muy alto en los siguientes ítems: privación emocional, abandono, desconfianza y abuso, lástima / sentimientos de rechazo y auto-sacrificio. Se identificaron los siguientes problemas para los que ella deseaba ayuda:*

- 1) No se sentía capaz de ir al supermercado a determinadas horas, y menos sola.*
- 2) Había cortado la relación con sus amigas y con las madres de las amigas de sus hijas, por lo que creía que perjudicaba su socialización*
- 3) Tenía miedo de utilizar los transportes públicos*

*Tras realizar un adecuado “enganche terapéutico” mostrando una actitud empática y amable, las primeras intervenciones se centraron en el sentimiento de lástima y de miedo al rechazo que experimentaba por su supuesta malformación física: aquello que le provocaba más estrés emocional. Mediante la técnica de “conexión vertical” se clarificó con ella la implicación emocional de sus pensamientos delirantes. A. se sorprendió mucho al comprobar que su autoestima dependía por completo de las opiniones de otros. Ella razonó que quizás era así desde la infancia, durante la cual había sido la hija favorita de su padre, lo que suponía una gran fuente de autoestima. Este hecho podría explicar su extrema sensibilidad hacia las opiniones de otros, y su continua hipervigilancia de signos de desaprobación. Se contrapusieron todas aquellas cosas que le subían esa autoestima, volviéndose más tolerante e impermeable a las opiniones negativas de otros.*

*Desde esta posición de “insight” se comenzó a trabajar la idea de “la gente observándola con disgusto”, lo cual le había molestado especialmente en la oficina donde trabajaba. El trabajo en esa sesión fue convencerla que probablemente no miraba a esas personas directamente a los ojos, y, utilizando el sentido del humor, reproducir posibles “caras de disgusto” que podían no ser tales... Aceptó la posibilidad de haber interpretado mal esos rostros, y notó alivio. El apoyo subsiguiente de su esposo reforzó esta idea y mejoró su autoestima. Acudió a las siguientes sesiones con mucha menos hipotimia.*

*Poco a poco, había vuelto a quedar con algunas de sus amistades, mirándolas fijamente a los ojos y comprobando que no la miraban con disgusto. Describió varias posibilidades para explicar la causa de este cambio, incluso la posibilidad remota de que, en contra de lo que creía, no tenía un testículo.*

*Tras nueve consultas en tres meses, ya habló con franqueza de un posible origen de su creencia delirante, basado en la operación de un mioma, el cual se podría haber convertido, tras el parto de su segunda hija, en un testículo, “ya que el ginecólogo y la matrona hablaban mucho durante el parto”.*

*Como una de las enfermeras que atendió dicho parto era hermana de una de sus compañeras de trabajo, dedujo que todas ellas “conocían mi terrible secreto”. Experimentó gradualmente “como más y más conocidos de la gente de mi trabajo me miraban y murmuraban cosas...”. Se le instó a poner por escrito aquellas cosas en las que había mejorado durante la terapia, para que no pensase que no funcionaba o no servía (“refuerzo cognitivo”).*

*En la fase siguiente accedió a examinar su historia ginecológica, comprobando que ese segundo parto requirió el uso de fórceps y que el encajamiento del feto durante la dilatación del cuello uterino fue levemente dificultado por las cicatrices residuales fruto de su intervención de mioma. Las palabras pronunciadas por el ginecólogo y su matrona fueron identificadas como una posible pseudoalucinación auditiva por la fatiga y el estrés del momento, o bien una leve intoxicación por el anestésico petidina. Estas explicaciones le parecieron convincentes, más aún cuando ella confesó haberse obsesionado con la hija hermafrodita de sus vecinos, mostrándose muy huidiza con todo el mundo... También le pareció razonable la posibilidad de que la gente la mirase de forma peculiar por sus comportamientos subsiguientes, no por el hecho de tener un testículo.*

*Tras nueve meses de psicoterapia y tratamiento farmacológico con amisulpride y quetiapina, su mejoría era ostensible, obteniendo una puntuación de 1 en la escala CPRS y de 2 en la MADS. En la penúltima sesión terminó afirmando que “sería terrible que nunca hubiese existido ningún testículo, vaya pérdida de tiempo... Pero parece que así ha sido, qué estúpida puedo llegar a ser.”*

### 9.2.2. Psicoterapia de exposición individual

La psicoterapia por exposición es una variante de la terapia cognitivo-conductual que se ha mostrado útil en el tratamiento de la ansiedad y la depresión, así como de algunas fobias simples y fobias específicas. Poco se ha publicado hasta la fecha acerca de su utilidad en el tratamiento de los trastornos delirantes, pero parece una opción prometedora. Sería especialmente práctica en aquellos casos típicos de trastorno delirante crónico: de instauración tardía tras un determinado acontecimiento vital, sin antecedentes psiquiátricos y con pobre respuesta a terapias farmacológicas previas. Se ha comprobado que es muy práctica en aquellas presentaciones clínicas con relevantes síntomas de evitación fóbica y comportamientos compulsivos subsiguientes<sup>255</sup>. Los primeros efectos beneficiosos que aparecen son una significativa reducción en la fortaleza de las creencias delirantes y una mayor relajación. Además, mejora el estado de ánimo y reduce los niveles de ansiedad y preocupación cognitiva<sup>256</sup>.

Una vez formada la “alianza terapéutica” con el paciente, cualquier estrategia que le sirva para comprobar el realismo de sus creencias –sea un debate racional de las mismas o experimentos de exposición gradual– será la base de la terapia. Posteriormente, el tratar la disforia y la ansiedad asociadas con el delirio ayudará al establecimiento de una relación de confianza médico- paciente. La utilización de determinadas escalas puede ser muy útil para identificar los principales objetivos de la psicoterapia<sup>257</sup>. Las más utilizadas en estos casos son:

- 1) Sub- escala de disforia
- 2) Escala de ajuste social y laboral
- 3) Test de desafío cognitivo (CCT)
- 4) Unidades Subjetivas de Discomfort (SUDs)



El tratamiento psicoterapéutico consiste, básicamente, en la exposición gradual y progresiva a la vida real <sup>258</sup>, parecida a la realizada en la terapia de las fobias. P. Ej. Exponerse a un determinado ambiente supuestamente contaminado que produciría la creencia delirante de tener asbestosis o silicosis... Es vital “desmontar” aquellos mecanismos cognitivos por los cuales el delirio se estructura y se conserva, incluidos los actos compulsivos de compensación y de evitación. En cualquier caso, los comportamientos fóbicos no son muy comunes en los casos de trastorno delirante crónico...

La evolución favorable del paciente puede verificarse con la evolución en la puntuación de las escalas CCT y SUDs. Asimismo, involucrar al propio enfermo para que se auto-monitoree sus progresos es esencial, logrando la imprescindible adherencia terapéutica. Además, si él mismo comprueba sus progresos y valida la terapia emprendida, se le pueden encomendar los necesarios “deberes” a realizar entre consulta y consulta, sean en su casa o en su puesto de trabajo.

---

## **10. ESTUDIO OBSERVACIONAL NATURALÍSTICO:** **COMPARACIÓN DEL USO DE LA PIMOZIDA vs** **POLIFARMACIA EN EL TRASTORNO DELIRANTE** **CRÓNICO**

---

### **10.1. INTRODUCCIÓN**

A pesar de las muchas posibilidades farmacológicas y psicoterapéuticas en el tratamiento del trastorno delirante crónico, la escasa adherencia al tratamiento y la dificultad para el seguimiento de estos pacientes ensombrecen el pronóstico. A diferencia de los enfermos de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, la adaptación sociofamiliar y laboral suele ser buena, aunque en ocasiones la aparición de síntomas de ansiedad y depresión, o las alteraciones conductuales, dificulten esa integración.

El estudio sistemático del trastorno delirante y el desarrollo de tratamientos efectivos permanecen inconclusos. En cualquier caso, la Historia de la Medicina nos muestra que, en ocasiones, el descubrimiento de un tratamiento adecuado para una enfermedad precede a la comprensión de la misma. La pimozida ha sido considerada tradicionalmente la opción más incisiva para casi todos los subtipos de paranoia <sup>219,224</sup>. No obstante, la impresión de muchos clínicos es que la condición de “paranoico” es difícilmente tratable, y que, en este contexto, los delirios son casi imposibles de desestructurar. Múltiples estudios mencionados en la presente tesis doctoral, especialmente el de Munro y Mok <sup>225</sup>, han intentado demostrar lo contrario, añadiendo un poco de esperanza al tema que nos ocupa.

A diferencia de muchos clínicos, los citados autores sostienen, tras una revisión casuística exhaustiva- 257 casos-, que el trastorno delirante crónico es una enfermedad con un pronóstico razonable si es adecuadamente tratada. También concluyeron que la mejoría era independiente del subtipo o temática delirante<sup>225</sup>.

En los últimos años, la asociación de varios fármacos neurolépticos en el tratamiento de las psicosis es un hecho frecuente. La combinación de fármacos en esquizofrenia es actualmente lo más habitual, pero quizás no tanto en otros trastornos psicóticos, como el que nos ocupa. Cuando se habla de combinaciones de fármacos en psicofarmacología se suele utilizar el vocablo *POLIFARMACIA*, término de límites difusos y sentido ambiguo<sup>259</sup>. Extendido en otras especialidades de la Medicina, es incluso aceptado para el tratamiento de ciertas patologías psiquiátricas como la depresión. El debate en torno al uso de varios fármacos en las psicosis se ha polarizado mucho, aunque esta práctica se realice desde hace tiempo. No es un fenómeno de reciente aparición: en el recuerdo están las asociaciones de un “antipsicótico incisivo o de alta potencia” con un “antipsicótico sedativo o de baja potencia”<sup>260,261</sup>.

En España no disponemos de muchos datos publicados, pero los estudios epidemiológicos realizados en otros países son contundentes: aunque los datos varían según el contexto asistencial, lo cierto es que, en los EE.UU., el 15% de los pacientes psicóticos en régimen ambulatorio y el 50% de los hospitalizados reciben dos o más antipsicóticos como tratamiento. En Japón, la cifra llega al 90% en el caso de los pacientes hospitalizados. Las razones para la asociación son diversas: desde potenciar los efectos antipsicóticos hasta la búsqueda de la reducción de la dosis total de medicación... Uno de los riesgos en los que se incurre a la hora de asociar estos fármacos es la potenciación de los efectos secundarios. En concreto, no sabemos bien cómo puede afectar sobre los marcadores metabólicos, circunstancia muy estudiada en la esquizofrenia en la actualidad<sup>262</sup>. En el caso de los pacientes esquizofrénicos, la asociación con más sólidas evidencias de efectividad parece ser la de clozapina con una benzamida<sup>261,263</sup>. Por el contrario, apenas existen datos previos sobre la polifarmacia en el trastorno delirante crónico, dada su escasa prevalencia.

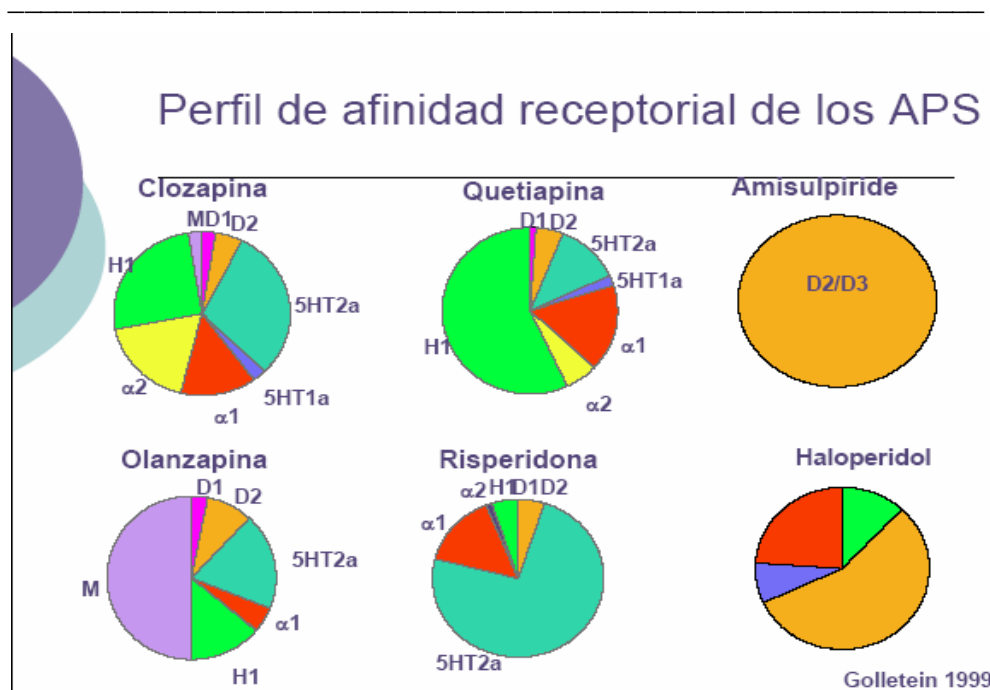
## 10.2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La polifarmacia en el tratamiento de la paranoia es un fenómeno cada vez más difundido en nuestro medio, pero poco estudiado. Los clínicos necesitamos evidencias y/o referencias para el correcto uso de la farmacopea disponible.

De la correcta comprensión de las causas de resistencia al tratamiento se derivará siempre una mejor orientación terapéutica.

El uso de antipsicóticos en combinación (benzamidazolas asociadas a tiobenzodiazepinas o derivados de las dibenzodiazepinas) son combinaciones racionales y potencialmente seguras en el paciente paranoico. Las experiencias previas con los distintos antipsicóticos atípicos han demostrado que la combinación de fármacos con perfil receptorial diferente es más eficaz que la mera optimización del bloqueo de los receptores D2.

**GRÁFICO 1: Antipsicóticos atípicos<sup>226</sup>**



- La hipótesis principal planteada sería la mayor efectividad de la asociación de dos antipsicóticos atípicos (amisulpride y quetiapina) frente al típico pimozida en el tratamiento farmacológico del trastorno delirante crónico. Esta respuesta al tratamiento es analizada especialmente de forma dimensional, añadiendo mayor concreción al análisis de un síntoma a veces muy complejo como es el delirio.
- Asimismo, pensamos que la citada asociación en polifarmacia produciría menos efectos secundarios que la monoterapia con pimozida, especialmente menor incidencia de extrapiramidalismos. Además, se postula que es una combinación farmacológica segura desde el punto de vista metabólico. Dicha combinación concreta (amisulpride y quetiapina) se eligió por su perfil receptorial muy distinto y complementario, lo que determina sus acciones terapéuticas, y efectos secundarios, obviamente diferentes.
- Por lo anteriormente expuesto, desearíamos comprobar si ello supondría una mayor adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes con diagnóstico de paranoia, hecho poco frecuente en esta población a estudio.
- Otra hipótesis planteada es la utilidad de la psicoterapia de corte cognitivo-conductual en el tratamiento de estos pacientes, y en el papel preponderante que tendría para conseguir una mejor adhesión al tratamiento farmacológico. Se intentó una psicoterapia cognitivo-conductual reglada con todos los pacientes de la muestra.

Los estudios de efectividad terapéutica son imprescindibles para evaluar decisiones acerca de un tratamiento, especialmente los realizados en condiciones naturalísticas en poblaciones determinadas. Datos como la severidad de la enfermedad, el perfil psicopatológico de los pacientes, su satisfacción con el tratamiento, la duración de éste... Son variables que nos permiten mejorar como profesionales en la práctica clínica diaria.

### 10.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- a) Evaluar la eficacia y tolerancia de un fenómeno cada vez más frecuente y poco estudiado como es la polifarmacia antipsicótica en los pacientes con diagnóstico de trastorno de ideas delirantes persistentes (F 22, CIE-10).
- b) Describir los fenómenos asociados a la mala respuesta al tratamiento en monoterapia, comparando los resultados de ésta con los resultados de la mencionada polifarmacia antipsicótica.

### 10.4. MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio OBSERVACIONAL naturalístico, abierto y prospectivo, de seguridad, eficacia y tolerancia del uso combinado de dos antipsicóticos en pacientes con diagnóstico de “trastorno de ideas delirantes persistentes” (F 22, CIE-10). En la muestra se han elegido pacientes sin diagnóstico ni contacto previo, que nunca habían recibido tratamiento en monoterapia. Por ello, y a juicio del clínico, se ha iniciado una pauta de polifarmacia.

Se evalúa así una serie de 30 casos ( $n = 30$ ) con diagnóstico de cualquiera de los subtipos de trastorno delirante, en los que se inicia un uso combinado de dos antipsicóticos, el amisulpride y la quetiapina. Tras una evaluación inicial se plantea el plan terapéutico con un seguimiento posterior: al mes, a los tres meses y a los seis meses de la entrevista inicial. De acuerdo con el diseño naturalístico del estudio, la dosis y aplicación de dichos fármacos es dejado a criterio del clínico. Durante ese tiempo el paciente es observado desde el punto de vista clínico (escalas psicopatológicas y neurocognitivas) y desde el punto de vista somático.

Esa serie de casos es comparada con otra serie de 30 pacientes ( $n= 30$ ) con el mismo diagnóstico (y sin tratamiento previo) en los que se inicia monoterapia con pimozida, actuando así de “grupo control” del estudio.

Así, se consigue comparar la eficacia y tolerancia de la asociación de antipsicóticos frente a las de la monoterapia. La elección de la pimozida, en este caso, está justificada por ser el fármaco más tradicionalmente prescrito para el tratamiento de los trastornos delirantes crónicos.

En un principio, el estudio se había diseñado como un ensayo clínico aleatorio, randomizado a simple ciego: los pacientes no conocían que tratamiento tomaban, asignándoles una de las dos pautas terapéuticas de forma aleatoria. El hecho de plantearlo como un estudio experimental hizo que surgieran algunas dificultades y controversias:

- a) La muestra era objetivamente pequeña, y era muy difícil aumentar el tamaño muestral. Así, el riesgo de cometer un error aleatorio y de que dicha muestra no fuera representativa era muy grande. No se pudo aplicar ninguna técnica de muestreo en el diseño del estudio (muestreo aleatorio simple /estratificado/ sistemático), sino que se tuvo que incluir en el mismo a todo paciente con diagnóstico F 22 (CIE-10), dada su escasa prevalencia o su rara aparición por los dispositivos asistenciales... En definitiva, este previsible error aleatorio reduciría la validez externa del estudio.
- b) La no adherencia al tratamiento y el subsiguiente abandono del estudio fue común en los primeros pacientes a los que se les instauró el tratamiento sin explicarles de qué medicación se trataba. La desconfianza y las maniobras evitativas son signo común en este tipo de pacientes, y se veía que la muestra se quedaba dramáticamente minúscula.
- c) Además, los grupos de estudio no eran comparables debido a cómo se obtuvieron los datos: en distintos centros sanitarios (hospital, centro de salud...), por lo que era muy previsible un sesgo de información.

Por estas razones, se decidió realizar un estudio de tipo observacional naturalístico, intentando captar la confianza de los participantes desde el principio, además de utilizar técnicas psicoterapéuticas de tipo cognitivo-conductual con ambos grupos. Todos los pacientes de la muestra fueron elegidos entre aquellos atendidos en el Hospital Donostia de San Sebastián y el CSM de Rentería (Guipúzcoa) entre julio y diciembre de 2006, y en el Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid entre febrero y diciembre de 2007.

1) ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:***

- Pacientes con diagnóstico inicial de trastorno de ideas delirantes persistentes, según criterios de la DSM-IV y CIE-10
- Son pacientes que no han recibido tratamiento farmacológico previo, más porque nunca han acudido a un especialista que por la ausencia de sintomatología delirante
- El paciente o el familiar al cargo han firmado el consentimiento informado.

2) ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:***

- Pacientes con otros trastornos psiquiátricos
- Pacientes con enfermedad médica grave que, a juicio del investigador , podría influir en la evolución de la enfermedad y el tratamiento.
- Pacientes menores de 18 años, embarazadas o en período de lactancia.

## **10.5. VARIABLES E INSTRUMENTACIÓN**

### **10.5.1. Variables incluidas:**

- Datos sociodemográficos habituales (edad, estado civil, nivel de estudios, ocupación actual...)
- Antecedentes familiares y personales médico- quirúrgicos



- Antecedentes psiquiátricos, personales y familiares.
- Enfermedad actual y evolución clínica.
- Valoración de adherencia al tratamiento
- Efectos adversos /secundarios del tratamiento farmacológico
- Variables antropométricas y datos analíticos: peso y talla, IMC, TA y frecuencia cardíaca, hemograma, bioquímica general con ionograma, perfil lipídico y hepático, perfil tiroideo, niveles de prolactina y de hemoglobina glicosilada, electrocardiograma.

#### 10.5.2. Escalas utilizadas:

- BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale (Overall and Gorman) <sup>265</sup>
- MADS:** Maudsley Assessment of Delusions Scale (Buchanan et al.) <sup>266</sup>
- SAS:** Simpson- Angus Scale for Akathisia <sup>265</sup>
- SCL-90:** Inventario de 90 síntomas de L. Derogatis <sup>267</sup>
- CGI:** Clinical Global Impression <sup>265</sup>

### 10.6. ASPECTOS ÉTICOS:

El desarrollo del estudio no ha comportado riesgos añadidos al paciente respecto a los propios del manejo de su patología en las condiciones de **práctica clínica habitual**. No se ha producido ninguna intervención o prueba adicional a las que se debieran producir en dichas condiciones.

- #### 10.6.1. Consentimiento informado: en cumplimiento de la declaración de Helsinki, será responsabilidad del clínico informar al paciente sobre su participación, debiendo aclarar en cualquier caso que dicha participación es voluntaria y que no supone cambio en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que decidan no participar.

El investigador ha obtenido el consentimiento informado, voluntario y firmado, del paciente.

**10.6.2. Confidencialidad de los datos:** Se ha cumplido la legislación vigente sobre protección de datos. El derecho de los pacientes a la confidencialidad de los datos ha sido respetada. La identidad de los pacientes se ha codificado en los documentos del estudio.

## **10.7. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

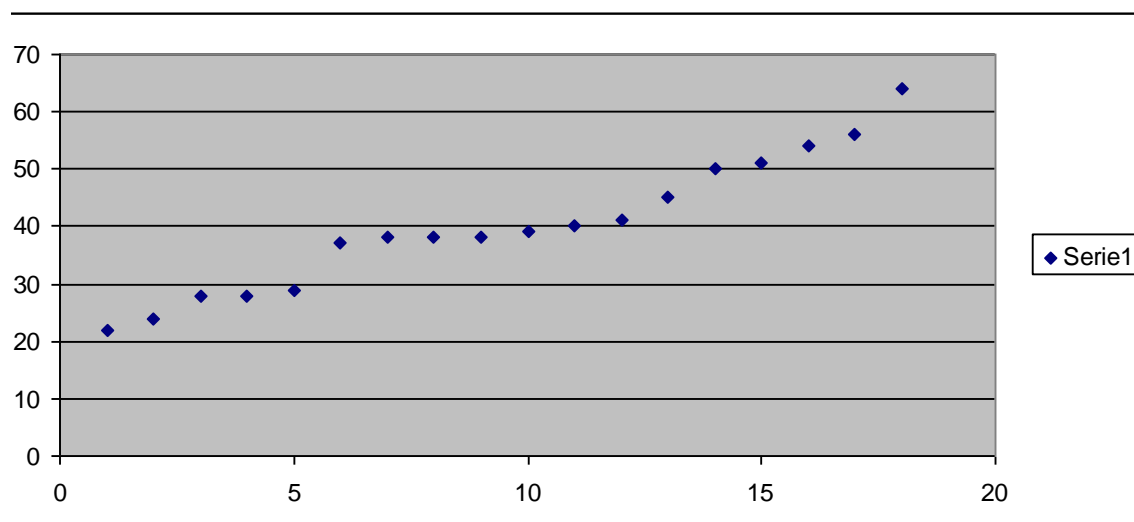
El análisis estadístico fue sobre una significativa (y esperable) reducción de la muestra a estudio, ya que el seguimiento de los pacientes fue muy complicado. Dada la escasísima conciencia de enfermedad de los enfermos delirantes crónicos y su escasa adherencia al tratamiento, sólo 18 de los 30 pacientes tratados con asociación de amisulpride y quetiapina (aunque uno no completó adecuadamente el test SCL-90), y 14 de los 30 tratados con pimozida concluyeron el seguimiento hasta los seis meses posteriores a la primera visita médica.

**10.7.1. Los DATOS DEMOGRÁFICOS** obtenidos del total de 32 pacientes fueron:

**-Edad:** la edad media de los 18 casos tratados en régimen de polifarmacia (serie 1) es de 41,2 años, en un intervalo entre 22 y 65, lo que sorprendió por la relativa juventud de muchos de los enfermos. En los 14 casos tratados exclusivamente con pimozida (serie 2) observamos una edad media de 49,6 años, en un intervalo entre 35 y 73 años.

-**Sexo:** el 63% del total de la muestra definitiva ( $n= 32$ ) son mujeres, por el 37% de hombres.

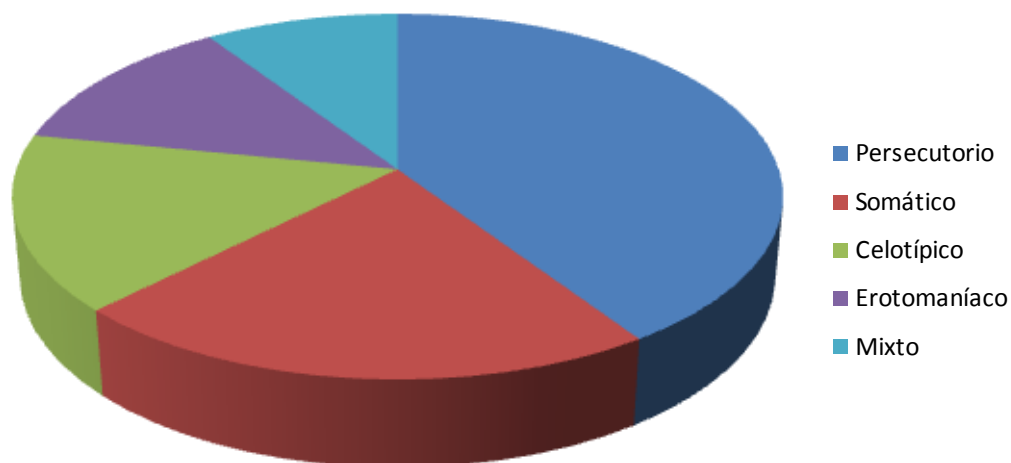
GRÁFICO 2: Edades de la muestra de pacientes tratados con asociación de Amisulpride y Quetiapina ( $n= 18$ )



-**Subtipos delirantes:** Clasificados por la temática delirante según los criterios diagnósticos de la DSM-IV TR, la mayor parte de los 32 pacientes de la muestra total pertenecían al subtipo de persecución, seguidos del subtipo delirante somático:

|               | <u>n</u> | <u>%</u> |
|---------------|----------|----------|
| -Persecutorio | 13       | 40, 62   |
| -Somático     | 7        | 21, 87   |
| -Celotípico   | 5        | 15, 62   |
| -Erotomaniaco | 4        | 12, 50   |
| -Mixto        | 3        | 9, 37    |
| TOTAL         | 32       | 100      |

**Gráfico 3: SUBTIPOS DELIRANTES**



-**Condiciones comórbidas:** en las historias clínicas y evaluaciones de los 32 pacientes se han encontrado distintas enfermedades somáticas y psiquiátricas que han podido complicar o influir en el pronóstico de estos enfermos delirantes... O ser causa coadyuvante en el desarrollo de la ideación delirante. Las más llamativas son:

**TABLA 3: Comorbilidad del trastorno delirante**

| <u>Prevalencia</u>          | <u>n</u> | <u>%</u> |
|-----------------------------|----------|----------|
| Depresión                   | 9        | 28,12    |
| Hipotiroidismo              | 4        | 12, 50   |
| Abuso de sustancias         | 4        | 12, 50   |
| Lupus eritematoso sistémico | 3        | 9, 37    |
| Hipertensión arterial       | 3        | 9, 37    |
| Hipertrofia prostática      | 3        | 9, 37    |
| Hepatitis                   | 2        | 6, 25    |
| Porfiria                    | 1        | 3, 12    |

## 10.7.2. CAMBIOS METABÓLICOS:

**10.7.2.1.** Uno de los parámetros analizados fue la evolución del valor del colesterol total, con el objeto de valorar si el tratamiento en asociación de la quetiapina y el amisulpride producía una elevación del mismo tras los seis meses de evolución. Este hecho preocupa cada vez más en el tratamiento a largo plazo con neurolépticos, particularmente en el caso del fármaco olanzapina<sup>264</sup>. Los resultados observados son prometedores, ya que se han observado elevaciones poco significativas en el grupo primero de pacientes (media= incremento de 8 mg/dl), objetivándose incluso descensos en la cifra de colesterol total, en un caso muy llamativo (probablemente, por una enfermedad metabólica o mal hábito nutricional no confesados).

GRÁFICO 4: Grupo 1(amisulpride+quetiapina); Colesterol en la 1ª visita

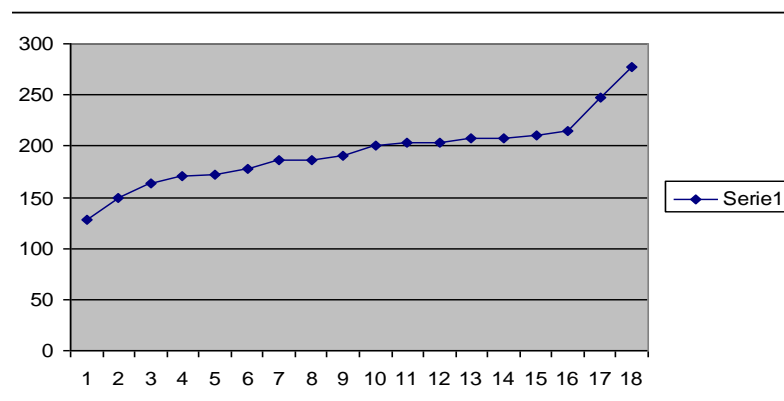
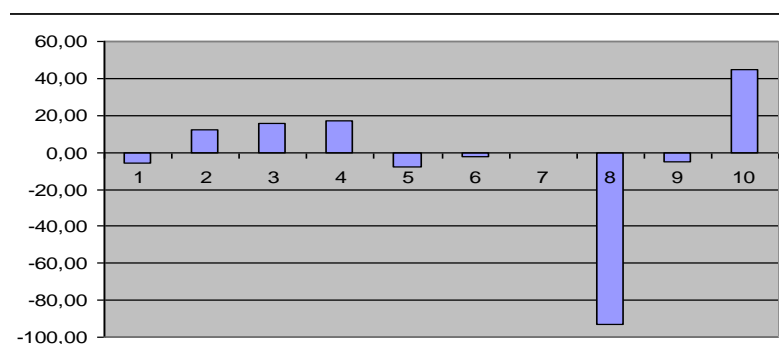


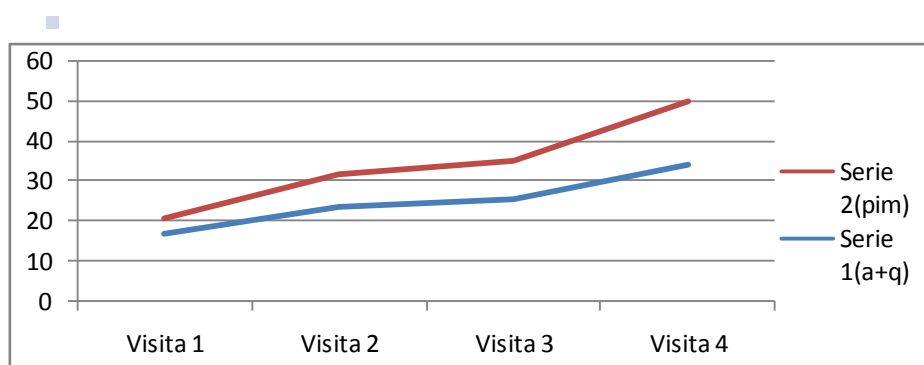
GRÁFICO 5: Evolución de las cifras de colesterol (mg/dl) desde la visita inicial a la última en el GRUPO 1 de pacientes (amisulpride+quetiapina)



La media de incremento de colesterol desde la primera a la última visita en el segundo grupo, el tratado con pimozida fue de 8,1 mg/dl, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos ( $p= 0,06$ ).

**10.7.2.2.** Los valores de la prolactina también han sido medidos de forma seriada en el presente estudio. Objeto de preocupación en los pacientes psicóticos tratados de forma subaguda o crónica, la HIPERPROLACTINEMIA se define como un aumento del valor de la prolactina por encima de los 25  $\mu\text{g}/\text{l}$  en varias medidas repetidas. Si dicho valor es superior a los 250  $\mu\text{g}/\text{l}$ , la noxa causante será probablemente un adenoma hipofisiario. Si la elevación es más discreta, podría ser un efecto secundario del tratamiento antipsicótico, debido al bloqueo dopaminérgico central –y quizás, al bloqueo de los receptores 5- HT<sub>2A</sub>-. La quetiapina no provoca elevación de la prolactina sérica, presenta en principio un perfil muy favorable. Por el contrario, tanto la pimozida como el amisulpride pueden provocar hiperprolactinemia, en mayor o menor medida. Así, se compararon los valores medios de prolactina y la desviación típica obtenidos en cada uno de los dos grupos de pacientes, a lo largo de las cuatro visitas, teniendo en cuenta que los valores normales son más elevados en las mujeres que en varones.

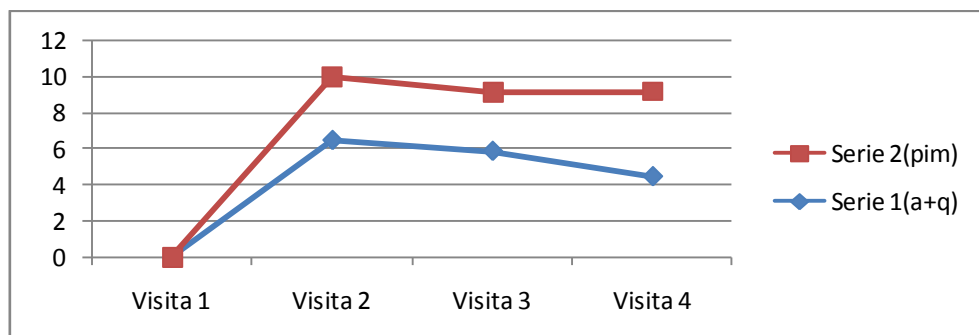
**GRÁFICO 6: Evolución de los valores de prolactina**



Como se observa en el gráfico anterior, la elevación de los niveles de prolactina fue más acusada en el grupo de pacientes tratados con pimozida (serie 2), que en los tratados de forma combinada (serie 1), si bien ninguno de los dos grupos de pacientes sufrió incrementos drásticos de la prolactinemia a lo largo de los seis meses de estudio. En la última visita, la media aritmética en el grupo 1 era de 37,7 µg/ ml de prolactina, por 52,0 en el grupo 2, siendo las medias en mujeres casi el doble que en varones. Todo ello dio lugar a diferencias significativas entre los dos grupos a estudio ( $p=0,02$ ).

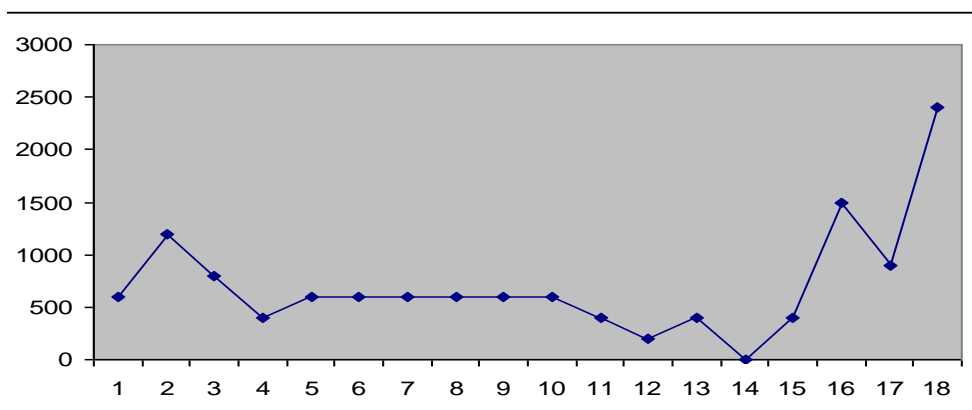
**10.7.3. Efectos extrapiramidales:** Tradicionalmente, la alta frecuencia de distonías agudas, discinesias tardías y otros extrapiramidalismos supone una causa de abandono de la pauta de antipsicóticos típicos. Con el uso de antipsicóticos atípicos se pretende minimizar este efecto adverso. Gracias a la versión breve de la escala de acatisia de Simpson- Angus (sobre un total de 18 puntos), se objetivaron estos EPS. La aparición de distonías agudas, discinesias y rigidez se dio en varios pacientes, aunque de forma leve-moderada, siendo mayor en los tratados en monoterapia con pimozida. En siete casos supuso la razón definitiva para abandonar el tratamiento, y el presente estudio. En cuatro casos fue precisa la pauta de biperideno como corrector, punto que no precisaron ninguno de los pacientes tratados en régimen de polifarmacia. Las diferencias en la visita 4 entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p= 0,038$ )

### GRÁFICO 7: EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES

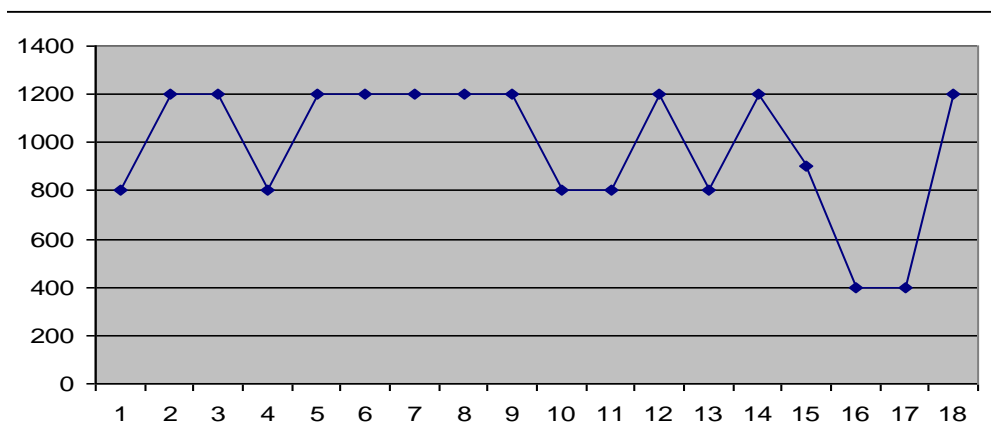


**10.7.4. Dosis utilizadas:** en el caso del grupo tratado con pimozida la dosis fue poco variable, en torno a la habitual y recomendada de 4 mg/día, excepto en cinco pacientes que requirieron hasta 9 mg/día (media aritmética= 5,1 mg/día de pimozida). La dosis utilizada de amisulpride y quetiapina fue variable, dependiendo del paciente y el clínico evaluador, obteniéndose una dosis media de amisulpride de 950 miligramos diarios, y una dosis media de quetiapina de 650 miligramos diarios.

**GRÁFICO 8: Dosis de quetiapina (200- 2100 mg/día; media=700)**



**GRÁFICO 9: Dosis de amisulpride (400-1200 mg/día; media= 950)**





**10.7.5. Recuperación clínica:** Durante los seis meses de evolución clínica, la variación en la puntuación de las escalas MADS y BPRS fueron notorias, y más significativas en el grupo de pacientes tratados en polifarmacia que en el tratado con pimozida.

- 1) ***ESCALA MADS:*** La evolución, desde la primera a la cuarta y última visita a consulta, en la puntuación de las 8 dimensiones de la escala MADS, según sus 53 ítems o preguntas fue hacia una puntuación media total más baja, aunque más en el grupo tratado en polifarmacia (grupo 1,  $n=18$ ) que en el grupo tratado en monoterapia con pimozida (grupo 2,  $n=14$ ), encontrándose diferencias significativas entre ambos ( $p < 0.05$ ), tras el análisis de la varianza (ANOVA) efectuado.

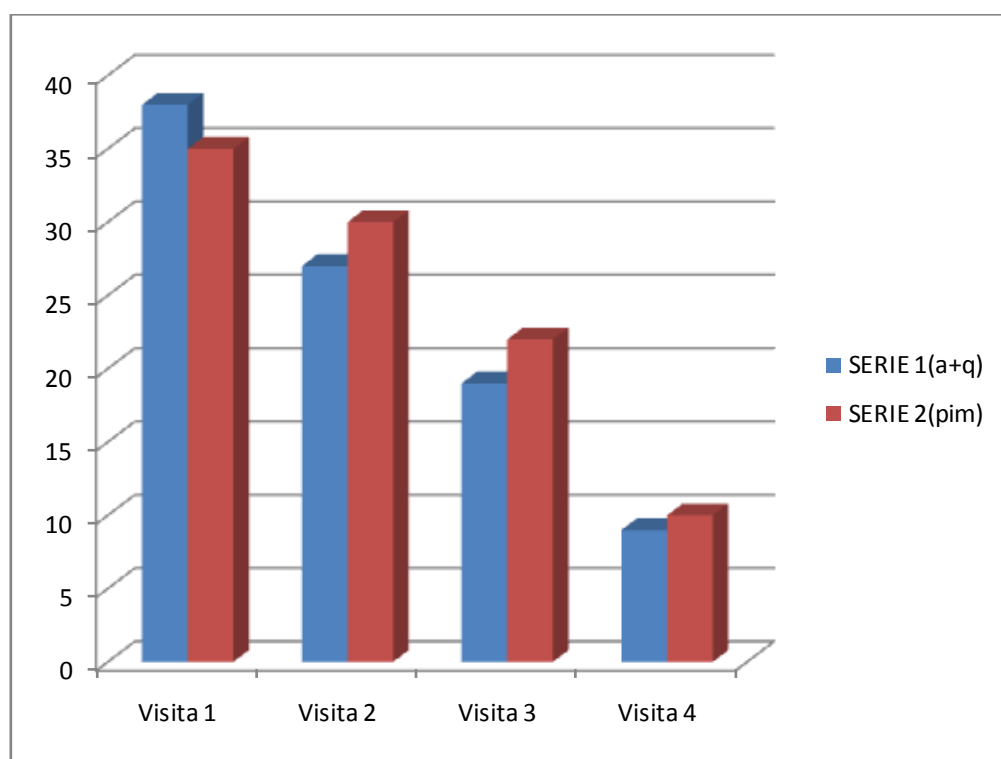
**TABLA 4: Resultados en la escala MADS**

| <u>Dimensiones de la MADS</u>     | <u>Grupo 1</u> |          | <u>Grupo 2</u> |          |
|-----------------------------------|----------------|----------|----------------|----------|
|                                   | Visita 1       | Visita 4 | Visita 1       | Visita 4 |
| <b>1 Convicción (0-100)</b>       | 93.2           | 52.7     | 89.0           | 65.8     |
| <b>2 Mantenimiento (0-1)</b>      | 0.9            | 0.4      | 0.8            | 0.7      |
| <b>3 Afecto (0-1)</b>             | 0.8            | 0.5      | 0.6            | 0.6      |
| <b>4 Acciones positivas (0-2)</b> | 0.8            | 0.4      | 0.6            | 0.5      |
| <b>5 Idiosincrasia (0-4)</b>      | 1.4            | 0.8      | 1.9            | 1.2      |
| <b>6 Preocupación (0-4)</b>       | 2.7            | 1.6      | 2.5            | 2.1      |
| <b>7 Sistematización (0-3)</b>    | 2.7            | 1.3      | 2.5            | 0.9      |
| <b>8 Insight (0-2)</b>            | 1.5            | 0.8      | 1.3            | 0.9      |

## 2) **ESCALA BPRS:**

A lo largo de las cuatro consultas sucesivas (la inicial, un mes después, tres meses después y seis meses después) la puntuación media en la BPRS de los dos grupos –sobre un total de 72 puntos- fue descendiendo progresivamente, llamativamente más en el grupo tratado con amisulpride y quetiapina. Las diferencias con el segundo grupo –los tratados con pimozida- fueron estadísticamente significativas ( $p= 0.04$ ) al realizar un nuevo análisis de la varianza (ANOVA).

**GRÁFICO 10: Resultados en la escala BPRS**



Al comparar el grado de mejoría en la BPRS entre la visita inicial y la última en el primer grupo del estudio, el tratado con amisulpride y quetiapina, se observaron diferencias significativas en el 82% de los pacientes, según las tablas de Chi-cuadrado ( $X^2= 4,7$ ;  $df=1$ ;  $p< 0,05$ ).

**TABLA 5: Puntuaciones medias y desviaciones típicas en la BPRS**  
**(grupo 1, en terapia combinada amisulpride + quetiapina)**

**Estadísticos descriptivos**

|           | Media | Desv. típ. | N  |
|-----------|-------|------------|----|
| bprsposLB | 7,76  | 2,306      | 17 |
| bprspos3  | 4,88  | 2,781      | 17 |
| bprspos4  | 4,06  | 2,164      | 17 |
| bprsnegLB | 9,65  | 3,334      | 17 |
| bprsneg3  | 5,71  | 2,845      | 17 |
| bprsneg4  | 5,06  | 2,749      | 17 |

**Estimaciones**

| Medida  | Visita | Media  | Error típ. | Intervalo de confianza al 95%. |                 |
|---------|--------|--------|------------|--------------------------------|-----------------|
|         |        |        |            | Límite inferior                | Límite superior |
| BPRSNEG | 1      | 9,647  | ,809       | 7,933                          | 11,361          |
|         | 2      | 5,706  | ,690       | 4,243                          | 7,169           |
|         | 3      | 5,059  | ,667       | 3,645                          | 6,472           |
| BPRSGEN | 1      | 31,882 | 1,888      | 27,880                         | 35,885          |
|         | 2      | 18,824 | 1,918      | 14,758                         | 22,889          |
|         | 3      | 15,176 | 1,665      | 11,646                         | 18,707          |
| BPRSPOS | 1      | 7,765  | ,559       | 6,579                          | 8,950           |
|         | 2      | 4,882  | ,675       | 3,452                          | 6,312           |
|         | 3      | 4,059  | ,525       | 2,946                          | 5,172           |

### ***Recuperación según el subtipo delirante:***

Posteriormente, se agruparon los 18 pacientes del primer grupo y los 14 del segundo grupo por sus temáticas delirantes, comparando las tasas de recuperación de los mismos con el test de Wilcoxon, test no paramétrico muy utilizado cuando  $n < 30$ . Se estableció como “mejoría/ recuperación del cuadro” un descenso en la puntuación media de la escala MADS de más de un 40% y un descenso de más de 15 puntos en la media de la escala BPRS, de la primera visita a la última.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.049$ ) entre la recuperación de los delirios somáticos y la recuperación del resto, siendo mejor en los primeros. Esto sucedía en los dos grupos de pacientes, independientemente del tratamiento farmacológico recibido.

**TABLA 6: Recuperación según la escala BPRS por subtipos delirantes**

| GRUPO 1: a+q ( $n=18$ ) |    |     | GRUPO 2: pim ( $n=14$ ) |     |        |        |
|-------------------------|----|-----|-------------------------|-----|--------|--------|
|                         |    | M/R | No M/R                  | M/R | No M/R | %      |
| -Persecutorio           | 13 | 5   | 2                       | 3   | 3      | 40, 62 |
| -Somático               | 7  | 4   | 0                       | 3   | 0      | 21, 87 |
| -Celotípico             | 5  | 2   | 0                       | 2   | 1      | 15, 62 |
| -Erotomaniaco           | 4  | 1   | 1                       | 1   | 1      | 12, 50 |
| -Mixto                  | 3  | 2   | 1                       | -   | -      | 9, 37  |
| <hr/>                   |    |     |                         |     |        |        |
| TOTAL                   | 32 |     |                         |     |        | 100    |

**Test de Wilcoxon** comparando la mejoría / recuperación del cuadro según BPRS y tipo delirante entre los tratados con amisulpride +quetiapina vs los tratados con pimozida:  $p=0.0394$ , siendo mejor la recuperación por subtipo delirante en los pacientes del grupo 1, de forma estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ). Esto se observa especialmente en los pacientes con ideas delirantes persistentes de tipo persecutorio.

### 3) **ESCALA SCL- 90**

Esta escala ha permitido comprobar no sólo la mejoría del síntoma clave –el delirio- sino también la influencia de éste y los síntomas ansiosos o corporales que aparecen consecuentemente. Los 90 síntomas referidos se agrupan en los siguientes grupos:

- 1) Somatizaciones (SOM)
- 2) Obsesiones (OBS)
- 3) Sensitividad interpersonal (SI)
- 4) Depresión (DEP)
- 5) Ansiedad (ANS)
- 6) Hostilidad (HOS)
- 7) Ansiedad fóbica (FOB)
- 8) Ideación paranoide (PAR)
- 9) Psicoticismo (PSIC)

Además, en cada visita, se ha calculado, a partir de esta escala:

- a) El índice global de severidad (GSI)
- b) El índice positivo de malestar (PSDI)
- c) Total de síntomas positivos (TP)

Las variaciones observadas en los distintos grupos de síntomas en los que se agrupan los 90 ítems de esta escala fueron especialmente significativas ( $p=0,002$ ) en el grupo 1, el tratado con amisulpride y quetiapina. Según los estadísticos descriptivos y las medias marginales estimadas, las mayores mejoras se dieron entre la segunda y tercera visita, en especial en los subgrupos de síntomas “somáticos” y síntomas de “hostilidad”.

En el caso de los tratados con pimozida (grupo 2), la mejoría fue menor, pero con diferencias estadísticamente significativas en casi todos los subgrupos de síntomas ( $p=0.045$ )

**TABLA 7: Escala SCL-90 en el Grupo 1 (Amisulpride + Quetiapina)**

| Estadísticos descriptivos |       |            |    |
|---------------------------|-------|------------|----|
|                           | Media | Desv. típ. | N  |
| SOMLB                     | 1,12  | ,928       | 17 |
| SOM3                      | ,59   | ,939       | 17 |
| SOM4                      | ,76   | ,831       | 17 |
| OBSLB                     | 1,94  | ,659       | 17 |
| OBS3                      | 1,47  | ,800       | 17 |
| OBS4                      | 1,29  | ,686       | 17 |
| SINTLB                    | 1,94  | 1,088      | 17 |
| SI3                       | 1,53  | 1,007      | 17 |
| SI4                       | 1,41  | ,712       | 17 |
| DEPLB                     | 1,71  | ,985       | 17 |
| DEP3                      | 1,18  | ,728       | 17 |
| DEP4                      | 1,24  | ,831       | 17 |
| ANSLB                     | 1,71  | 1,047      | 17 |
| ANS3                      | 1,06  | ,966       | 17 |
| ANS4                      | ,82   | ,809       | 17 |
| HOSLB                     | 1,24  | ,831       | 17 |
| HOS3                      | ,71   | ,772       | 17 |
| HOS4                      | ,65   | ,786       | 17 |
| FOBLB                     | 1,41  | 1,064      | 17 |
| FOB3                      | ,76   | 1,033      | 17 |
| FOB4                      | ,76   | ,831       | 17 |
| PARLB                     | 2,18  | ,951       | 17 |
| PAR3                      | 1,41  | ,939       | 17 |
| PAR4                      | 1,41  | ,939       | 17 |
| PSICLB                    | 1,82  | ,728       | 17 |
| PSIC3                     | 1,18  | ,728       | 17 |
| PSIC4                     | 1,18  | ,809       | 17 |
| GSILB                     | 1,59  | ,712       | 17 |
| GSI3                      | 1,06  | ,659       | 17 |
| GSI4                      | 1,06  | ,556       | 17 |
| TPLB                      | 64,24 | 19,415     | 17 |
| TP3                       | 53,88 | 20,703     | 17 |
| TP4                       | 54,65 | 16,911     | 17 |
| PSDILB                    | 2,00  | ,500       | 17 |
| PSDI3                     | 1,71  | ,588       | 17 |
| PSDI4                     | 1,65  | ,606       | 17 |

## Medias marginales estimadas

### Visita

#### Estimaciones

| Medida | Visita | Media  | Error típ. | Intervalo de confianza al 95%. |                 |
|--------|--------|--------|------------|--------------------------------|-----------------|
|        |        |        |            | Límite inferior                | Límite superior |
| SOM    | 1      | 1,118  | ,225       | ,641                           | 1,595           |
|        | 2      | ,588   | ,228       | ,105                           | 1,071           |
|        | 3      | ,765   | ,202       | ,337                           | 1,192           |
| OBSCON | 1      | 1,941  | ,160       | 1,603                          | 2,280           |
|        | 2      | 1,471  | ,194       | 1,059                          | 1,882           |
|        | 3      | 1,294  | ,166       | ,941                           | 1,647           |
| SINTER | 1      | 1,941  | ,264       | 1,382                          | 2,501           |
|        | 2      | 1,529  | ,244       | 1,011                          | 2,047           |
|        | 3      | 1,412  | ,173       | 1,046                          | 1,778           |
| DEPRE  | 1      | 1,706  | ,239       | 1,199                          | 2,212           |
|        | 2      | 1,176  | ,176       | ,802                           | 1,551           |
|        | 3      | 1,235  | ,202       | ,808                           | 1,663           |
| ANSIE  | 1      | 1,706  | ,254       | 1,168                          | 2,244           |
|        | 2      | 1,059  | ,234       | ,562                           | 1,556           |
|        | 3      | ,824   | ,196       | ,408                           | 1,239           |
| HOSTIL | 1      | 1,235  | ,202       | ,808                           | 1,663           |
|        | 2      | ,706   | ,187       | ,309                           | 1,103           |
|        | 3      | ,647   | ,191       | ,243                           | 1,051           |
| FOB    | 1      | 1,412  | ,258       | ,865                           | 1,959           |
|        | 2      | ,765   | ,250       | ,234                           | 1,296           |
|        | 3      | ,765   | ,202       | ,337                           | 1,192           |
| PARAN  | 1      | 2,176  | ,231       | 1,688                          | 2,665           |
|        | 2      | 1,412  | ,228       | ,929                           | 1,895           |
|        | 3      | 1,412  | ,228       | ,929                           | 1,895           |
| PSICO  | 1      | 1,824  | ,176       | 1,449                          | 2,198           |
|        | 2      | 1,176  | ,176       | ,802                           | 1,551           |
|        | 3      | 1,176  | ,196       | ,761                           | 1,592           |
| GSI    | 1      | 1,588  | ,173       | 1,222                          | 1,954           |
|        | 2      | 1,059  | ,160       | ,720                           | 1,397           |
|        | 3      | 1,059  | ,135       | ,773                           | 1,345           |
| PTS    | 1      | 64,235 | 4,709      | 54,253                         | 74,218          |
|        | 2      | 53,882 | 5,021      | 43,238                         | 64,527          |
|        | 3      | 54,647 | 4,102      | 45,952                         | 63,342          |
| PSDI   | 1      | 2,000  | ,121       | 1,743                          | 2,257           |
|        | 2      | 1,706  | ,143       | 1,404                          | 2,008           |
|        | 3      | 1,647  | ,147       | 1,335                          | 1,959           |

Comparaciones por pares

| Medida | (I) Visita | (J) Visita | Diferencia entre medias (I-J) | Error típ. | Significación <sup>a</sup> |
|--------|------------|------------|-------------------------------|------------|----------------------------|
| SOM    | 1          | 2          | ,529*                         | ,151       | ,009                       |
|        |            | 3          | ,353                          | ,147       | ,087                       |
|        | 2          | 1          | -,529*                        | ,151       | ,009                       |
|        |            | 3          | -,176                         | ,154       | ,808                       |
|        | 3          | 1          | -,353                         | ,147       | ,087                       |
|        |            | 2          | ,176                          | ,154       | ,808                       |
| OBSCON | 1          | 2          | ,471*                         | ,174       | ,047                       |
|        |            | 3          | ,647*                         | ,191       | ,011                       |
|        | 2          | 1          | -,471*                        | ,174       | ,047                       |
|        |            | 3          | ,176                          | ,128       | ,563                       |
|        | 3          | 1          | -,647*                        | ,191       | ,011                       |
|        |            | 2          | -,176                         | ,128       | ,563                       |
| SINTER | 1          | 2          | ,412                          | ,193       | ,146                       |
|        |            | 3          | ,529                          | ,244       | ,137                       |
|        | 2          | 1          | -,412                         | ,193       | ,146                       |
|        |            | 3          | ,118                          | ,169       | 1,000                      |
|        | 3          | 1          | -,529                         | ,244       | ,137                       |
|        |            | 2          | -,118                         | ,169       | 1,000                      |
| DEPRE  | 1          | 2          | ,529*                         | ,194       | ,045                       |
|        |            | 3          | ,471                          | ,212       | ,124                       |
|        | 2          | 1          | -,529*                        | ,194       | ,045                       |
|        |            | 3          | -,059                         | ,104       | 1,000                      |
|        | 3          | 1          | -,471                         | ,212       | ,124                       |
|        |            | 2          | ,059                          | ,104       | 1,000                      |
| ANSIE  | 1          | 2          | ,647*                         | ,191       | ,011                       |
|        |            | 3          | ,882*                         | ,208       | ,002                       |
|        | 2          | 1          | -,647*                        | ,191       | ,011                       |
|        |            | 3          | ,235                          | ,106       | ,124                       |
|        | 3          | 1          | -,882*                        | ,208       | ,002                       |
|        |            | 2          | -,235                         | ,106       | ,124                       |
| HOSTIL | 1          | 2          | ,529*                         | ,174       | ,023                       |
|        |            | 3          | ,588*                         | ,193       | ,023                       |
|        | 2          | 1          | -,529*                        | ,174       | ,023                       |
|        |            | 3          | ,059                          | ,104       | 1,000                      |
|        | 3          | 1          | -,588*                        | ,193       | ,023                       |
|        |            | 2          | -,059                         | ,104       | 1,000                      |
| FOB    | 1          | 2          | ,647*                         | ,170       | ,005                       |
|        |            | 3          | ,647*                         | ,226       | ,034                       |
|        | 2          | 1          | -,647*                        | ,170       | ,005                       |
|        |            | 3          | ,000                          | ,121       | 1,000                      |
|        | 3          | 1          | -,647*                        | ,226       | ,034                       |
|        |            | 2          | ,000                          | ,121       | 1,000                      |
| PARAN  | 1          | 2          | ,765*                         | ,182       | ,002                       |
|        |            | 3          | ,765*                         | ,161       | ,001                       |
|        | 2          | 1          | -,765*                        | ,182       | ,002                       |
|        |            | 3          | ,000                          | ,086       | 1,000                      |
|        | 3          | 1          | -,765*                        | ,161       | ,001                       |
|        |            | 2          | ,000                          | ,086       | 1,000                      |
| PSICO  | 1          | 2          | ,647*                         | ,170       | ,005                       |
|        |            | 3          | ,647*                         | ,191       | ,011                       |
|        | 2          | 1          | -,647*                        | ,170       | ,005                       |
|        |            | 3          | ,000                          | ,121       | 1,000                      |

Basadas en las medias marginales estimadas.



### Comparaciones por pares

| Medida | (I) Visita | (J) Visita | Diferencia entre medias (I-J) | Error típ. | Significación <sup>a</sup> |
|--------|------------|------------|-------------------------------|------------|----------------------------|
| PSICO  | 3          | 1          | -,647*                        | ,191       | ,011                       |
|        |            | 2          | ,000                          | ,121       | 1,000                      |
| GSI    | 1          | 2          | ,529*                         | ,174       | ,023                       |
|        |            | 3          | ,529*                         | ,174       | ,023                       |
|        | 2          | 1          | -,529*                        | ,174       | ,023                       |
|        |            | 3          | ,000                          | ,086       | 1,000                      |
|        | 3          | 1          | -,529*                        | ,174       | ,023                       |
|        |            | 2          | ,000                          | ,086       | 1,000                      |
| PTS    | 1          | 2          | 10,353*                       | 3,392      | ,023                       |
|        |            | 3          | 9,588                         | 4,147      | ,103                       |
|        | 2          | 1          | -10,353*                      | 3,392      | ,023                       |
|        |            | 3          | -,765                         | 2,900      | 1,000                      |
|        | 3          | 1          | -9,588                        | 4,147      | ,103                       |
|        |            | 2          | ,765                          | 2,900      | 1,000                      |
| PSDI   | 1          | 2          | ,294                          | ,114       | ,060                       |
|        |            | 3          | ,353                          | ,170       | ,164                       |
|        | 2          | 1          | -,294                         | ,114       | ,060                       |
|        |            | 3          | ,059                          | ,160       | 1,000                      |
|        | 3          | 1          | -,353                         | ,170       | ,164                       |
|        |            | 2          | -,059                         | ,160       | 1,000                      |

Comparaciones por pares

| Medida | (I) Visita | (J) Visita | Intervalo de confianza al 95<br>% para la diferencia <sup>a</sup> |                 |
|--------|------------|------------|---|-----------------|
|        |            |            | Límite inferior   | Límite superior |
| SOM    | 1          | 2          | ,125  | ,934            |
|        |            | 3          | -,040   | ,746            |
|        | 2          | 1          | -,934   | -,125           |
|        |            | 3          | -,589   | ,236            |
|        | 3          | 1          | -,746   | ,040            |
|        |            | 2          | -,236   | ,589            |
| OBSCON | 1          | 2          | ,005  | ,936            |
|        |            | 3          | ,138  | 1,157           |
|        | 2          | 1          | -,936   | -,005           |
|        |            | 3          | -,166   | ,519            |
|        | 3          | 1          | -1,157  | -,138           |
|        |            | 2          | -,519   | ,166            |
| SINTER | 1          | 2          | -,104   | ,927            |
|        |            | 3          | -,124   | 1,182           |
|        | 2          | 1          | -,927   | ,104            |
|        |            | 3          | -,334   | ,569            |
|        | 3          | 1          | -1,182  | ,124            |
|        |            | 2          | -,569   | ,334            |
| DEPRE  | 1          | 2          | ,011  | 1,048           |
|        |            | 3          | -,096   | 1,038           |
|        | 2          | 1          | -1,048  | -,011           |
|        |            | 3          | -,337   | ,219            |
|        | 3          | 1          | -1,038  | ,096            |
|        |            | 2          | -,219   | ,337            |
| ANSIE  | 1          | 2          | ,138  | 1,157           |
|        |            | 3          | ,326  | 1,438           |
|        | 2          | 1          | -1,157  | -,138           |
|        |            | 3          | -,048   | ,519            |
|        | 3          | 1          | -1,438  | -,326           |
|        |            | 2          | -,519   | ,048            |
| HOSTIL | 1          | 2          | ,064  | ,995            |
|        |            | 3          | ,073  | 1,104           |
|        | 2          | 1          | -,995   | -,064           |
|        |            | 3          | -,219   | ,337            |
|        | 3          | 1          | -1,104  | -,073           |
|        |            | 2          | -,337   | ,219            |
| FOB    | 1          | 2          | ,192  | 1,102           |
|        |            | 3          | ,043  | 1,251           |
|        | 2          | 1          | -1,102  | -,192           |
|        |            | 3          | -,324   | ,324            |
|        | 3          | 1          | -1,251  | -,043           |
|        |            | 2          | -,324   | ,324            |
| PARAN  | 1          | 2          | ,277  | 1,253           |
|        |            | 3          | ,334  | 1,195           |
|        | 2          | 1          | -1,253  | -,277           |
|        |            | 3          | -,229   | ,229            |
|        | 3          | 1          | -1,195  | -,334           |
|        |            | 2          | -,229   | ,229            |
| PSICO  | 1          | 2          | ,192  | 1,102           |
|        |            | 3          | ,138  | 1,157           |
|        | 2          | 1          | -1,102  | -,192           |
|        |            | 3          | -,324   | ,324            |

Basadas en las medias marginales estimadas.

### Comparaciones por pares

|        |            |            | Intervalo de confianza al 95<br>% para la diferencia <sup>a</sup> |                 |
|--------|------------|------------|---|-----------------|
| Medida | (I) Visita | (J) Visita | Límite inferior   | Límite superior |
| PSICO  | 3          | 1          | -1,157  | -,138           |
|        |            | 2          | -,324   | ,324            |
| GSI    | 1          | 2          | ,064  | ,995            |
|        |            | 3          | ,064  | ,995            |
|        | 2          | 1          | -,995   | -,064           |
|        |            | 3          | -,229   | ,229            |
|        | 3          | 1          | -,995   | -,064           |
|        |            | 2          | -,229   | ,229            |
| PTS    | 1          | 2          | 1,286   | 19,420          |
|        |            | 3          | -1,497  | 20,674          |
|        | 2          | 1          | -19,420   | -1,286          |
|        |            | 3          | -8,516  | 6,986           |
|        | 3          | 1          | -20,674   | 1,497           |
|        |            | 2          | -6,986  | 8,516           |
| PSDI   | 1          | 2          | -,010   | ,599            |
|        |            | 3          | -,102   | ,808            |
|        | 2          | 1          | -,599   | ,010            |
|        |            | 3          | -,368   | ,486            |
|        | 3          | 1          | -,808   | ,102            |
|        |            | 2          | -,486   | ,368            |

## 10.8. DISCUSIÓN

La pimozida ha sido tradicionalmente utilizada en la terapéutica del trastorno delirante crónico con buenos resultados, aunque con una gran tasa de abandono o escasa adherencia al tratamiento. Los efectos secundarios extrapiramidales pueden ser una causa añadida a la ya evidente: la escasísima conciencia de enfermedad de estos pacientes, lo que conlleva un escaso seguimiento de la pauta farmacológica en régimen ambulatorio y el no acudir a las consultas pertinentes.

Es obvio que el buen establecimiento de la relación médico-paciente es fundamental para lograr una mínima adherencia al tratamiento en este tipo de enfermos. A pesar del esfuerzo inicial realizado, la **tasa de abandono** del estudio a lo largo de los seis meses que duró el estudio fue del 40% en el grupo tratado en terapia combinada y de un 53,33% en el grupo tratado en monoterapia de pimozida. La mayor parte de abandonos o pérdidas de seguimiento fueron en las fases iniciales del estudio, algunas debidas a cambios de domicilio de los pacientes de la muestra. La tasa de abandono observada, siendo alta, era esperable, y similar a estudios publicados anteriormente (Manscharek y Khan informaron de un 40,2% de abandonos en su estudio publicado hace tres años<sup>236</sup>).

Los **datos demográficos** del estudio epidemiológico fueron consistentes y congruentes con lo observado en estudios previos (Munro y Mok<sup>225</sup>, Manscharek y Kahn<sup>236</sup>, Songer y Roman<sup>268</sup>, Buckley et al.<sup>269</sup>), aún con especiales variaciones en la *edad media* de los pacientes de la muestra: el presente estudio arroja una edad media sensiblemente joven- 41,2 años en el caso del grupo 1, y 49,6 en el caso del grupo 2-. Es una edad media inferior a los datos aportados por Munro y Mok (quienes hablan de 49,8 años) y Manscharek y Khan (quienes notifican una edad media de 51,2 años).

En relación al *sexo* de los pacientes, de nuevo las mujeres superan en número a los hombres –un 63% y un 37%, respectivamente-, mayor predominancia incluso que la notificada por Manscharek y Kahn (57% y 43%, respectivamente).

No está muy claro que exista una mayor susceptibilidad genética de desarrollar un cuadro delirante crónico en mujeres, pero su mayor presencia también puede ser debida a su mayor “fidelidad” a la consulta. De los 28 casos totales de abandono del estudio, 19 eran varones.

La distribución de los pacientes por *subtipos delirantes* es homogénea, a pesar de provenir de dispositivos asistenciales distintos, y consistente con los hallazgos de otros autores. Así, el subtipo persecutorio es el más frecuente (un 40,6% de los casos, frente al 37,9% hallado por Munro y Mok<sup>225</sup>), seguido del somático (en este caso, sí hay diferencias significativas: se observa en un 21,8% de los casos, por un 35,7% hallado por Munro y Mok<sup>225</sup>). Una posible explicación a esta mayor frecuencia del subtipo persecutorio sería de índole genética: los polimorfismos genéticos de los receptores de la dopamina en la vía mesolímbica DRD2 Ser311 Cys y DRD3 Ser9Gly fueron encontrados casi siempre en pacientes con ideas de persecución<sup>114</sup>. Asimismo, ha sido en estos pacientes en los que se encontró una mayor actividad dopaminérgica comprobada por una mayor concentración en plasma del principal metabolito de la dopamina, el ácido homovanílico<sup>118,120</sup>. Donde la diferencia epidemiológica es más significativa es en los subtipos delirantes celotípico y erotomaniaco: su frecuencia en este estudio es del 15,6% y 12,5% respectivamente, frente al 2,2% y 5,4% recogidos en la muestra de Manscharek y Khan<sup>236</sup>. Esta sensible diferencia quizás podría ser explicada por causas culturales o sociológicas: los celos y las ideas pasionales suelen ser sentimientos más extendidos en una sociedad como la nuestra, de carácter mediterráneo, que en la anglosajona como los EEUU, de donde proviene el estudio de Munro y Mok.

***-Eficacia y efectividad de la terapia combinada:*** El presente estudio muestra que si se consigue una buena adherencia al tratamiento, existen asociaciones de antipsicóticos que pueden ser efectivas en muchos casos. En el presente estudio, la tasa de recuperación clínica en el grupo tratado con pimozida ha sido en torno al 65%, mientras que en el grupo tratado en polifarmacia (amisulpride y quetiapina) ha llegado al 77%.

Esta tasa de recuperación es mayor que la apuntada en estudios previos sobre esta materia (Munro y Mok, 1995; Manschreck y Khan, 2006). Esta diferencia significativa podría explicarse por la utilización concomitante de técnicas psicoterapéuticas de cognitivo-conductuales, y por la acción sinérgica de dos antipsicóticos atípicos de perfil receptorial tan diferente y, por tanto, complementario. En la elección del amisulpride se buscó una buena acción incisiva sobre los delirios estructurados, dado su perfil parecido al haloperidol. Por otra parte, la quetiapina es tradicionalmente el neuroléptico atípico más prescrito en combinación en el tratamiento de la esquizofrenia<sup>259</sup>, pero muy poco utilizado en la paranoia<sup>232</sup>. Su perfil antagonista de los receptores histamínicos H1 añadía una acción terapéutica sedante, muy útil en estos pacientes, habitualmente inquietos y con ansiedad reactiva. Este mayor bienestar subjetivo se postuló como una de las razones para que los participantes en el estudio no abandonaran el tratamiento, mostrando interés en regresar a consulta. Además, la cobertura que hace la quetiapina de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> coayudaba en la desestructuración de l delirio y en la mejora del estado de ánimo concomitante. Esto explicaría la mayor mejoría del grupo tratado en politerapia en la escala SCL-90 desde la primera visita a la última. La mayor mejoría dimensional según la escala MADS en el grupo con terapia combinada es particularmente significativa en la dimensión “afecto”, pudiéndose deber también al citado efecto serotoninérgico de la quetiapina.

El hecho de que la recuperación de los delirios somáticos en ambos grupos sea sensiblemente superior a otros trastornos delirantes abre la hipótesis de que su génesis a nivel bioquímico siga mecanismos distintos a otros tipos de delirio.

A pesar de efectos secundarios aislados, se ha comprobado la aportación terapéutica de estos fármacos... La experiencia en el uso de estos neurolépticos atípicos en el tratamiento de la paranoia es todavía limitada, pero los resultados parecen prometedores. Aunque, en algún caso, para lograr una buena eficacia antipsicótica ha sido necesario llegar a dosis muy altas de ambos fármacos.

Además de su eficacia, esta combinación de antipsicóticos se ha mostrado eficiente, con una adecuada relación coste /beneficio.

Ninguno de los pacientes tratados con amisulpride y quetiapina necesitó reingreso en la Unidad de Agudos en el año posterior al inicio del tratamiento. En el grupo tratado con pimozida, dos de ellos fueron ingresados de nuevo con orden judicial, con una estancia de 14 y 26 días, respectivamente.

No obstante, son necesarios nuevos estudios con otros diseños que avalen todos estos datos.

**-Tolerancia farmacológica:** En el presente estudio, se ha objetivado una mayor aparición de acatisia en el grupo 2, aquellos tratados con pimozida, frente a los tratados en asociación de amisulpride y quetiapina (grupo 1).

En el caso de este grupo 1, la somnolencia diurna fue el efecto secundario más denunciado, conllevando con el subsiguiente abandono de la medicación (y del estudio) de siete pacientes. Este efecto es claramente atribuible a la quetiapina. Es significativo que la tasa de abandono haya sido sensiblemente mayor en el grupo 2, los tratados con pimozida (16 abandonos de un total de 30 pacientes). Cuando se incluyó a los pacientes en la muestra se intentó que no fueran de gravedad clínica muy dispar entre los dos grupos, evitando sesgos.

La asociación de antipsicóticos atípicos descrita no sólo ha mostrado una buena eficacia, sino que ha disminuido notoriamente la frecuencia de efectos secundarios típicos de la pimozida: alargamiento del QT, efectos extrapiramidales e hiperprolactinemia, a pesar del fuerte bloqueo que realiza el amisulpride en los receptores D2 en la vía dopaminérgica tuberoinfundibular. Los valores de prolactina registrados en este trabajo (37,7 en la última visita) son sensiblemente menores que los observados en otros ensayos con amisulpride en pacientes esquizofrénicos (48,64 en el estudio de Krenin y cols.<sup>270</sup>, publicado en 2006. Aquí el amisulpride se asociaba a clozapina, pudiendo inferir que la combinación con quetiapina es más segura e, incluso, “preventiva”, al actuar poco sobre los receptores D2 de la vía tubero-infundibular).

En cualquier caso, las cifras relativamente bajas de prolactina sorprenden en una cohorte de pacientes que han recibido una dosis media de 950 mg/día de amisulpride... Una de las posibles razones para esta diferencia entre los dos trabajos es la distribución por edades de la muestra, siendo mujeres esquizofrénicas más jóvenes en el estudio de Kreinin et al.

Además, la puntuación de los pacientes del grupo 2 en la escala SAS (Simpson-Angus Scale para acatisia) ha sido menor que en otros estudios que incluyeron pacientes tratados con amisulpride a dosis similares (Ziegenbein et al.<sup>271</sup>, Munro et al.<sup>272</sup>). En el primero de los artículos citados se habla de una puntuación en la SAS de 11,34 al mes de instaurar el tratamiento, por 6,3 en el presente estudio.

Uno de los posibles efectos secundarios más preocupantes del amisulpride son las arritmias cardíacas, con prolongación del intervalo QT. La escalada de dosis se realizó paulatinamente para evitarlas, y ningún paciente tenía contraindicaciones. No obstante, en un paciente aislado –el más mayor del grupo en terapia combinada, de 65 años de edad- el ECG mostró un leve alargamiento del intervalo QT en la última visita (hasta 496 ms), siendo interrumpido el tratamiento con amisulpride, causa probable de dicha anomalía. Por ello, es fácilmente deducible que debería limitarse mucho su uso en pacientes de edad avanzada o con factores de riesgo cardiovascular.

En cuanto al aumento de peso, la combinación de antipsicóticos estudiada se ha mostrado segura. No era esperable este efecto tampoco en los tratados con pimozida, pero los pacientes del grupo 2 han obtenido unas cifras de peso y un perfil lipídico mucho más favorable que en pacientes similares tratados con la asociación de amisulpride y olanzapina (Zink y cols.<sup>273</sup>). En este estudio alemán, publicado en 2004, se produjo un incremento medio en el aumento de peso de 6,2 kgs., y fue un aumento dosis-dependiente. En el presente trabajo, ha sido sólo de 3,6 kgs. en los pacientes del grupo en politerapia y de 3,9 kgs. en los tratados con monoterapia de pimozida.



En cuanto a las cifras de colesterol, no se han observado diferencias entre los dos grupos, como era esperable, dada la escasa asociación entre la pimozida y la hipercolesterolemia. Sin embargo, comparando los datos del grupo en terapia combinada –incremento medio de 8 mg/dl en doce meses- con una cohorte de pacientes tratados con olanzapina en el estudio de Mercan et al.<sup>212</sup>, las diferencias sí fueron significativas ( $p=0,002$ ), ya que la elevación media de colesterol en los 18 pacientes del estudio de Mercan fue de 15,7 mg/dl en sólo nueve meses. Por tanto, la asociación de antipsicóticos estudiada no supone un riesgo añadido para la aparición de un síndrome metabólico, mostrando una buena tolerabilidad.

En conjunto, se ha comprobado una tolerancia mucho mayor al tratamiento en politerapia que en monoterapia con pimozida, con diferencias mayores de lo esperado (y más significativas que las diferencias en cuanto a su eficacia).

**- *Adherencia al tratamiento:*** Durante el desarrollo del estudio, se ha probado imprescindible un exquisito trato al paciente y una aproximación psicoterapéutica de corte cognitivo- conductual para lograr una mínima adherencia terapéutica. Los resultados obtenidos sugieren que el principal reto en la paranoia debería ser el vencimiento del rechazo frontal al tratamiento, más que asegurar el cumplimiento íntegro del mismo. El trastorno delirante crónico no debería considerarse algo refractario a todo tratamiento, al menos no siempre.

No obstante, la adherencia al tratamiento pautado no ha sido mayor que en otros estudios previos<sup>236</sup>, siendo decepcionante en este punto, dada la buena tolerabilidad al tratamiento farmacológico prescrito. Desgraciadamente, no podemos concluir que esa mayor tolerabilidad implique una mayor “fidelización” de los pacientes afectos de paranoia. De todas formas, la mayor parte de las pérdidas de seguimiento se produjeron en el primer mes del estudio, antes de que se pudiese comprobar la efectividad del tratamiento o iniciar una psicoterapia con ellos. A partir del tercer mes, nadie abandonó el estudio, obteniéndose las mejoras significativas reseñadas con anterioridad.

En cuanto a los pacientes que sí concluyeron el estudio, parece fundamental el papel de la psicoterapia cognitivo-conductual. La psicoterapia no sólo fue útil para el establecimiento de una relación terapéutica y colaboradora, sino también para la comprensión fenomenológica de los cuadros delirantes. Es esencial señalar que se siguieron sesiones de psicoterapia quincenales con todos ellos, de ambos grupos, aunque sólo se ajustase el tratamiento farmacológico y se realizaran los tests pertinentes en cuatro ocasiones (la visita basal, al mes, a los tres meses y a los seis meses). Durante la última consulta, los contenidos delirantes se colapsaban fácilmente cuando la evidencia de la realidad se sacaba a colación. Una posible explicación a esto sería que la energía afectiva necesaria para el mantenimiento del delirio se había disipado, posiblemente en parte gracias a la acción serotoninérgica de la quetiapina. Debemos recordar que ninguno de los pacientes de la muestra tomó jamás fármacos antidepresivos, aunque sí algún ansiolítico.

**- *Limitaciones del estudio:*** Por supuesto, el estudio tiene muchas debilidades: un tamaño muestral muy pequeño, la ausencia de una asignación aleatoria de tratamiento mediante un estudio experimental randomizado y de doble ciego, la heterogeneidad de la muestra (son pacientes de dos centros asistenciales distintos, la mayor parte ingresados de inicio en una Unidad de Agudos, pero otros derivados a atención ambulatoria especializada). Asimismo, han sido varias las personas encargadas del seguimiento de estos pacientes, pudiendo existir sesgos del observador. Por otra parte, debemos recordar que en el diseño del estudio se incluyeron pacientes que nunca habían sido captados ni recibido tratamiento, por lo que la estabilidad diagnóstica está garantizada. Cabe preguntarse cuáles hubieran sido los resultados estadísticos en pacientes previamente tratados, o con diagnósticos previos distintos, como la esquizofrenia paranoide. Asimismo, otros estudios comparativos con fármacos distintos (p. Ej. prescribiendo haloperidol al grupo control) otorgaría resultados previsiblemente diferentes, por lo que no podemos afirmar con rotundidad que la asociación de neurolépticos realizada sea la mejor opción terapéutica de la paranoia. No obstante, abre un interesante camino en el tratamiento de la misma.

---

## **11. CONCLUSIONES**

---

1. El “trastorno delirante crónico” (DSM-IV) o “trastorno de ideas delirantes persistentes” (CIE-10) es una entidad nosológica poco prevalente, pero también infradiagnosticada.
  
2. La concepción de esta enfermedad ha evolucionado mucho a lo largo de los últimos siglos, así como del propio núcleo del trastorno, el delirio. Han sido muchas las figuras de la Historia de la Psiquiatría que contribuyeron a forjar estos conceptos, especialmente de la escuela francesa y de la escuela alemana. Nombres importantes de la primera escuela fueron Philippe Pinel, Jean Étienne Esquirol, Jean Pierre Falret, Jules Cotard, Paul Sérieux, Gatan de Clérambault y Heny Ey. En cuanto a los autores alemanes, Jaspers, Schneider, Kretschmer y Kraepelin aportaron datos nosológicos y psicopatológicos fundamentales. El abordaje psicoanalítico más importante fue a cargo de Sigmund Freud y Jacques Lacan.
  
3. A pesar de numerosas investigaciones previas, la etiología del trastorno delirante crónico permanece por esclarecer. En ella se entremezclan factores genéticos, biológicos y psicodinámicos, y en ocasiones aparece como consecuencia de enfermedades neurológicas, metabólicas, endocrinas y autoinmunes. Recientes avances en genética molecular han sugerido el papel de los receptores dopaminérgicos en la génesis de la paranoia, especialmente por los polimorfismos génicos DR D2 (Ser311Cys) y DR D3 (Ser9Gly) y el polimorfismo del gen de la tirosín- hidroxilasa TH (TCAT). Por otra parte, los avances en inmunogenética han mostrado la implicación del sistema HLA, en particular del alelo HLA-A 03, aunque también el HLA-A 11 y el HLA-B 5001.

4. En los últimos años, se han postulado nuevas teorías que contribuyen a explicar la etiología del trastorno delirante crónico: los desórdenes del sentido de unidad que provocarían los síndromes de Capgras y Fregoli, los llamados fenómenos de reduplicación y el neuroticismo como base de la paranoia son tres buenos ejemplos. Por otra parte, la fluctuación del nivel de autoestima podría ser considerada como una expresión de la labilidad de la psicosis. Otra aportación importante es la implicación de la percepción de las emociones en el desarrollo de la paranoia: estos pacientes tendrían una percepción menor, favoreciendo su distorsión cognitiva.

5. La sintomatología delirante se construye a partir de una concepción errónea sobre una vivencia hipervalorada, catatíticamente deformada. El delirio se forma en base a interpretaciones exógenas y endógenas, dando lugar a los subtipos delirantes clásicos: de reivindicación, pasionales, de interpretación, sensitivo de relación y de parasitosis.

6. Las posibilidades terapéuticas del trastorno delirante crónico se ven limitadas por la escasa adherencia al tratamiento de pacientes con escasísima conciencia de enfermedad.

7. La pimozida ha sido clásicamente considerada como la opción terapéutica más incisiva en casi todos los subtipos de paranoia. La presente investigación pretende ofrecer alternativas desde el concepto de polifarmacia, con igual o mejor resultado clínico y menor perfil de efectos secundarios. La asociación de los neurolepticos amisulpride y quetiapina obtiene resultados significativos en cuanto a eficacia, consiguiendo una mejor adherencia gracias a su mayor tolerancia.

8. El uso concomitante de psicoterapia cognitivo-conductual en todos los pacientes de la muestra a estudio, podría explicar la mejor recuperación de éstos frente a la observada en estudios previos de otros autores. El objetivo primordial es lograr una mayor conciencia de enfermedad y una mejor adherencia al tratamiento, involucrando al paciente en su gradual proceso de mejoría.

- 9.** La preeminencia de las alucinaciones cenestésicas, y la mayor recuperación con ambos tratamientos de los delirios somáticos o parasitosis sugieren una génesis diferente de éstos.
- 10.** En este estudio, como en otros, las ideas delirantes más frecuentes son las persecutorias, que han respondido casi mejor al amisulpride que a la pimozida. Esta mayor frecuencia del contenido delirante persecutorio es congruente con la mayor frecuencia de los polimorfismos DRD2 Ser311Cys y DRD3Ser9Gly. Ello concuerda con lo observado en muchos pacientes esquizofrénicos, sugiriendo una vía etiológica común, y abriendo el camino a futuras investigaciones.
- 11.** No obstante, futuros ensayos clínicos con muestras mayores y métodos distintos serían necesarios para avalar y extender los datos mostrados en este trabajo.

---

## 12. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Sedler, M.J. "Preface" en "Delusional disorders". *The Psychiatric Clinics of North America*, n. 18, pp. 13-15. New York, 1995.
2. Heinroth, J.C. "Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens" (*Textbook of Disturbances of Mental Life*). John Hopkins University Press. Baltimore, 1975.
3. Berrios, G.E.; Marková, I.; Olivares, J.M. "Retorno a los síntomas mentales: hacia una metateoría". *Psiquiatría Biológica*, 2, pp. 51-62. Madrid, 1995.
4. Fuentenebro, F. "Delirio. Un enfoque pragmático de la dialogicidad delirante". *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, n. 22/2, pp. 42-47.
5. Sánchez- García, J.; Mur de Vía, C.; Muñoz Morales, A. "Repercusión de la inmigración en la atención psiquiátrica en Urgencias". *Comunicación oral*. VII Congreso Nacional de Psiquiatría. Palma de Mallorca, 2003.
6. Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. 22ª Ed. *Real Academia Española*. Madrid, 2001.
7. Aumont, A. "Délire" en: Diderot, D.; D'Alembert, J. (eds.) "Encyclopédie ou Dictionnaire raisonné des Sciences, des Arts et des Métiers". Vol. 4, pp. 785-789. París, 1754.

8. Pinel, P. "Traité médico- philosophique sur l' Aliénation Mentale ou la Manie". Caille, C. et Ravier, J. (eds.) París, 1801.
9. Esquirol, E. "Délire", en "Dictionnaire des Sciences Médicales, par une Société de Médecins et de Chirurgiens", pp. 251-259. París, 1814.
10. Lasègue, C. "Du délire de persécutions". *Archives Générales de Médecine*, n. 28, pp. 129-150. París, 1850.
11. Morel, B. "Du délire émotif. Néurose du système nerveux ganglionnaire visceral". *Archives Générales de Médecine*. Vol. I, pp. 385-402. París, 1866.
12. Sérieux, P.; Capgras, J. "Les folies raissonantes: le délire d'interpretation". Ed. Alcan. París, 1909.
13. Berrios, G.E. "The History of Mental Symptoms: Descriptive psychopathology since the 19th century". *Cambridge University Press*. Cambridge, 1996.
14. APA. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4<sup>th</sup> Ed. (DSM-IV) *American Psychiatric Association Press*. Washington DC, 1994.
15. World Health Organization. "Clasificación internacional de las enfermedades y problemas relacionados con la salud" (CIE-10). Ed. Médica Panamericana. Madrid, mayo 2000.
16. Schneider, K. "Patopsicología clínica". Ed. Paz Montalvo. Madrid, 1970.
17. Kant, I. "Crítica de la razón pura" o "Kritik der reinen Vermunft". Ed. Barnocht. Riga, 1781 (1<sup>a</sup> Ed.). Trad. al castellano: Pedro Ribas. Ed. Alfaguara - Santillana. Madrid, 1997 (13<sup>a</sup> Ed.)
18. Pinel, P. "Nosographie Philosophique". Librairie Arthème Fayard. París, 1818.
19. Hartley, D. "Observations on Man, his Frame, his Duty and his Expectations". Thomas Tegg and son (eds.) London, 1834 (6<sup>a</sup> Ed.)

20. Cullen, W. "The works of William Cullen". William Blackwood Editions. Edinburgh, 1827.
21. Chiarugi, V. "Della pazzia in genere, e in specie". *Trattato Medico- Analitico con una centuria di osservazioni*". Luigi Carlieri Ed. Firenze, 1793.
22. Landré- Beauvais, A.J. "Sémiotique ou Traité des Signes des Maladies". Editions Brosson. París, 1813 (2<sup>a</sup> Ed.)
23. Esquirol, E. "Délire" en "*Dictionnaire des Sciences Médicales, par une Société de Médecins et Chirurgiens*", pp. 251-259. Editions Panckoucke. París, 1814.
24. Falret, J.P. "Délire" en "*Des maladies mentales et des asiles d' aliénés*". Editions J.B. Baillière. París, 1864.
25. Lasègue, E.C. "Du délire de persécutions". *Archives Générales de Médecine*, vol. 28, pp. 129-150. París, 1852.
26. Baillarguer, J. "Recherches sûr les maladies mentales". Editions Masson. París, 1952 (7<sup>a</sup> Ed.)
27. Moureau de Tours, J.J. "Du hachisch et de l' alienation mentale". Fortin et Masson Ed. París, 1845.
28. Delasiauve, L.J.F. "Des diverses formes mentales". *Journal de Médecine Mentale*. Vol. 1, pp. 5-14. París, 1861.
29. Griesinger, W. "Die Pathologie und therapie der psychischen krankheiten für Aertze und Studierende". Kraüss Ed. Stuttgart, 1861.
30. Haslam, J. "Observations on Madness and Melancholy, including practical remarks on those diseases". J. Callow Ed. London, 1809.
31. Prichard, J.C. "A treatise on Insanity and other diseases affecting the mind". Sherwood and Gilbert Ed. London, 1855.
32. Axenfeld, A. "Traité des névroses". Baillière Eds. París, 1883 (2<sup>a</sup> Ed.)



33. Ball, B.; Ritti, E. "Délire". En: Dechambre, A. y Lereboullet, L. (eds.): "*Pictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales*", vol. XXVI; pp. 315-408. París, 1881.
34. Ball, B. "Leçons sur les maladies mentales". Ed. Asselin et Houzeau. París, 1890 (3<sup>a</sup> Ed.)
35. Cotard, J. "De l' origine psychomotrice du délire". En: "Études sur les maladies cérébrales et mentales"; pp. 366-373. Baillière Eds. París, 1891.
36. Séglas, J. "Leçons cliniques sur les maladies mentales et nerveuses" (Hôpital de la Salpêtrière, 1887-1894). Ed. Asselin et Houzeau. París, 1895.
37. Séglas, J. "Sémiologie des affections mentales". En: Ballet, G. (eds.). "Traité de Pathologie Mentale", pp. 74-270. Doin Eds. París, 1903.
38. Schülle, H. "Traité clinique des maladies mentales". Lecrosnier et Babé Ed. París, 1888.
39. Jackson, J.H. "Selected writings", Vol. 2. Eds. Hodder and Stoughton. London, 1932 (5<sup>a</sup> Ed.)
40. Séglas, J. "Note sur l'évolution des obsessions et leur passage au délire". *Archives de Neurologie*, Vol. 2/ XV, pp. 33-47. París, 1903.
41. Magnan, V. et Sèrieux, P. "Le délire chronique à evolution systematique". Ed. Masson. París, 1892.
42. Société Médico- Psychologique, París. "Debat sur le délire". *Annales Médico-Psychologiques*, 1888, Vol. 46/7, pp. 84-108.
43. Chaslin, P. "Contributions à l' étude des rapports du délire avec les hallucinations". *Annales Médico- Psychologiques*, Vol. 12, pp. 45-70. París, 1890.
44. Chaslin, P. "Éléments de Sémiologie et de Clinique mentale". Asselin et Houzeau Ed. París, 1912.

45. De Clérambault, G. "Oeuvre Psychiatrique". PUF Eds. París, 1942.
46. Ey, H. "L' état primordial du délire". *Folia psychiatrica, neurológica et neurochirurgica neerlandica*, Vol. 61, pp. 52-58. Amsterdam, 1958.
47. Jaspers, K. "Allgemeine Psychopathologie". Springer Ed. Berlín, 1948 (5ª Ed.).  
Trad. al castellano: "Psicopatología general". Eds. Beta. Buenos Aires, 1970.
48. Schneider, K. "Der Wahn im deutschsprachigen Schrifttum". *Zentralblatt für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, vol. 97, pp. 113-143. Berlín, 1940.
49. Schneider, K. "The concept of delusion". En: "*Themes and Variations in European Psychiatry*", num. 23, pp. 33-39. John Wright Eds. Bristol, 1974 (7ª Ed.)
50. Kretschmer, E. "Der sensitive Beziehungswahn". Springer Ed. Berlín, 1918. (trad. al castellano: "Delirio sensitive- paranoide". Ed. Labor. Barcelona, 1959.
51. Hart, B. "The psychology of insanity". *Cambridge University Press*. Cambridge, 1916.
52. Freud, S. "Estudios sobre la histeria" (1895). En: "*Obras completas*", Vol. 3, pp. 121-156. Ed. Amorrortu. Buenos Aires, 1986.
53. Freud, S. "Obras completas", Vol. 20, pp. 17-56. Ed. Biblioteca Nueva. Madrid, 1948 (1ª Ed. española)
54. Llopis, B. "Sobre la delusión y la paranoia". Prólogo en: Bleuler, E. "*Afectividad, sugestibilidad y paranoia*". Eds. Morata. Madrid, 1969.
55. Valenciano Gayá, L. "El delirio paranoide y la razón vital". *Archivos de Neurobiología*, vol. XXIV/2, pp. 115-144. Madrid, 1961.
56. Martín Santos, L. "Ideas delirantes primarias, esquizofrenia y psicosis alcohólica aguda". *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, vol. XI/4, pp. 322-333. Madrid, 1952.
57. Martín Santos, L. "La crítica de los recuerdos delirantes". *Actas Luso- Españolas de Neurología y Psiquiatría*, Vol. XII/4, pp. 320-339. Madrid, 1954.

58. Martín Santos, L. “La paranoia alcohólica”. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, vol. XIII/4, pp. 263-280. Madrid, 1956.
59. Martín Santos, L. “El problema de las alucinosis alcohólicas”. *Actas Luso- Españolas de Neurología y Psiquiatría*, vol. IX/2, pp. 136-148. Madrid, 1950.
60. Castilla del Pino, C. “Introducción a la Psiquiatría I. Problemas generales: Psicopatología”. Alianza Editorial. Madrid, 1982.
61. Kraepelin, E. “Introducción a la clínica psiquiátrica” (ed. en castellano). Ed. Saturnino Calleja. Madrid, 1905.
62. American Psychiatric Association: “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 3rd Ed. (DSM-III). *American Psychiatric Association Press*. Washington DC, 1980.
63. World Health Organisation: “Clasificación Internacional de las Enfermedades y problemas relacionados con la salud” (CIE-9, 1978). Ed. en español: Ed. Médica Panamericana. Madrid, 1981.
64. Spetch, G. “Über den pathologischen Affekt in der chronischen Paranoia”. Erlanger Ed. Leipzig, 1901.
65. Kolle, K. “Die endogenen psychosen das Delphische Orakel der Psychiatrie”. Ed. Lehmanns Verlag. München, 1955.
66. Conrad, K. “La esquizofrenia incipiente”. *Fundación Archivos de Neurobiología*. Ed. Tricastela. Madrid, 1992.
67. Bleuler, E. “Afectividad, sugestionabilidad, paranoia” (ed. en español). Ed. Morata. Madrid, 1942.
68. Ewald, F. “Von der Freigabe zur Vernichtung lebensunwerten Lebens”. Halle Ed. Heidelberg, 1925.

69. Lange, J. "Kurtzgefasstes Lehrbuch de Psychiatrie". Georg Thieme Verlag Ed. Leipzig, 1943.
70. Berze, J. "Die Primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität". Deuticke Ed. Leipzig, 1914.
71. Dourdil Pérez, F. "Los trastornos delirantes crónicos". En: Seva Díaz, A. (ed.) "*Tratado de Psiquiatría*". INO Ediciones. Zaragoza, 2001.
72. Block, B.; Pristach, CA. "Epidemiology and diagnosis of the paranoid disorder". *American Journal of Psychiatry*, 150, pp. 1411-1413. Washington DC, 1993.
73. Grossman, L.; Harrow, M.; Rosen, C.; Faull, R. "Sex differences in outcome and recovery for schizophrenia and other psychotic and non-psychotic disorders". *Psychiatric Services*, Vol. 57, num. 6, pp. 844-850. Chicago, 2006.
74. Hart, J.J. "Paranoid states: etiology and management". *Br J Hosp Med*, num. 44; pp. 34-38. London, 1990.
75. Callicott, J.H.; Verchinsky, S.; Egan, S.F.; Weinberger, D. "Complexity of hippocampal dysfunction in delusional disorder". *American Journal of Psychiatry*, num. 160, pp. 2209-2215. Washington DC, June 2003.
76. Ghoreishi, A. "A somatic type delusional disorder secondary to peripheral neuropathy: a case report". *Psychiatr Danub*, 2008 Mar; 20(1): pp. 85-87.
77. Salgado, E.; Weinstein, M.; Furlan, A.J.; Beck, G.J.; Awad, I. "Proton magnetic resonance imaging in ischemic cerebrovascular disease". *Annals of Neurology*, n. 20; pp. 502-507. July 2006.
78. Fricchione, G.L.; Carbone, L.; Bennett, W.I. "Psychotic disorder caused by a general medical condition: secondary organic delusional syndromes". *Psychiatr Clin North Am.*, num. 18:363-364. May 1995.
79. Agartz, I.; Andersson, J.L.; Skare, S. "Abnormal brain white matter in schizophrenia and delusional disorder: a diffusion tensor imaging study". *Neuroreport*, n. 12, pp. 2251-2254. London, 2001.

80. Begovac, B.; Paladino, J. "Delusional disorder of the paranoid type and unruptured intracranial aneurism-is there an association?" *Acta Med Croatica*. 2008, Feb.; 62(1); pp. 61-64.
81. Kuan- Pin S.; Chung-Yao, H.; Winston, S. "Magnetic resonance imaging findings in patients with delusional disorder due to diffuse cerebrovascular disease". *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2001, n. 55, pp. 121-126.
82. De Pauw, K.W.; Szulecka, T.K.; Poltock, T.L. "Fregoli syndrome after cerebral infarction". *J Nerv Mental Dis*, 1987: no. 175; pp. 433-437.
83. Chi-Young, J.; Conley, R.; Kelly, D. "Delusional disorder with delusions of parasitosis and jealousy after stroke: treatment with quetiapine and sertraline". *J Clinical Psychopharmacology*, 2005. Vol. 25; num. 6, pp. 615-616.
84. Fennings, S.; Nairsberg- Fennig, S.; Bromet, E. "Capgras syndrome with right frontal meningioma". *Harlluan Psych*, 1994. Vol. 15, num. 126: pp. 320-367.
85. Ellis, H.D. "The role of the right hemisphere in the Capgras delusion". *Psychopathology*, 1994; num. 27: pp. 177-185.
86. Carbone, L.; Bennett, W.I.; Fricchione, G.L. "Delusions caused by a general medical condition". *Psychiatr Clin North Am*, 1995 Jun.; 18(2): pp. 363-378.
87. Cornelius, J.R.; Day, N.L.; Fabregas, H.; Mezzich, J. "Characterizing organic delusional syndrome". *Arch Gen Psychiatr*, 1992 Dec.; 49(12): 997-999.
88. Herman, B.P.; Seidenberg, M.; Haltiner, A.; Wyler, A.R. "Psychotic state in unilateral temporal lobe epilepsy". *Biol Psychiatr*, 1991; 30: pp. 1205-1210.
89. Logsdail, S.J.; Toone, B.K. "Post-ictal psychoses: a clinical and phenomenological description". *British Journal of Psychiatry*, 2002; 114: pp. 137-160.
90. Fiordelli, E.; Beghi, E.; Bougliun, G.E.; Crespi, V. "Epilepsy and psychiatric disturbance: a cross-sectional study". *British Journal of Psychiatry*, 2005; 163: pp. 446-450.

91. Kriekhaus, E.E.; Donahoe, J.W.; Morgan, M.A. "Paranoid schizophrenia may be caused by dopamine hyperactivity of CA1 neurons in hippocampus". *Biological Psychiatry*, 1992; n. 31: 560-570.
92. Harris, M.J.; Jeste, D.V.; Gleghorn, A.; Sewell D.D. "New onset psychosis in HIV-infected patients". *J Clin Psychiatry*, 1991; n. 52: 369-380.
93. Wichowicz, H.M., Cubala, W.J.; Slawek, J. "Wilson's disease associated with delusional disorder". *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2006; n. 60: pp.758-760.
94. Akil, M.; Schwartz, J.A.; Dutcha, K.D. "The psychiatric presentations of Wilson's disease". *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1991; n. 3: pp. 377-382.
95. Modai, I.; Karp, L.; Liberman, U.A.; Munitz, H. "Penicillamine therapy for psychosis in Wilson's disease". *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 1985; n.173: pp. 698-701.
96. Durand, C.; Mary, S.; Brazo, P.; Dollfus, S. "Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report". *Encephale*, 2003; Nov-Dec; 29(6): pp. 560-565.
97. Ellenweig, N.; Schoenfeld, N. "Acute intermittent porphyria: psychosis as the only clinical manifestation". *Isr J Psych and Relat Sci*, 2006. Vol. 43; n.1: pp. 52-56.
98. Spiegelman, B.; Handschin, C. "Porphyria: attacks of King George III's madness linked to key metabolism molecule". *Health & Medicine Week*, Sep. 2005: p. 1267
99. Cox, T.; Jack, N.; Lofthouse, S.; Watling, J. "King George III and porphyria: an elemental hypothesis and investigation". *The Lancet*, Jul. 2005; Vol. 366: pp. 332-35
100. Asher, R. "Myxedematosus madness". *British Medical Journal*, 1949; n. 12: pp. 555-562.
101. Dali- Gottfried, O.; Luder, A.S. "Psychiatric presentation of thyroid disease in adolescence". *Int J Adolescence Med Health*, 2000; n.12: pp.323-329.

102. Bathara, V.; Alshari, G.; Warhol, P.; McMillin, M.; Bathara, A. "Coexistent hypothyroidism, psychosis and sever obsessions in an adolescent. A 10 years follow-up". *J Child & Adolescent Psychopharmacology*, 2004; Vol. 14, n.2: pp. 315-322.
103. Myhill, P.; Sillars, B.; Starkstein, S.; Annus, T. "Reduction in Salivary Cortisol concentration correlates with resolution of psychosis in Cushing's syndrome". *J Neuropsychiatry and Clin Neurosciences*, 2008; n. 20(1): pp. 113
104. Harle, B.; Guedj, M.J. "Psychiatric presentation of disseminate lupus erythematosus". *Presse Medicale*, 2002; n. 31(24): pp. 1123-1125.
105. Oda, K.; Matsushima, E.; Okubo, Y. "Abnormal regional cerebral blood flow in systemic lupus erithematosus patients with psychiatric symptoms". *J Clin Psychiatry*, 2005; n. 66(7): pp. 907-913.
106. López- Medrano, F.; Cervera, R.; Trejo, O.; Font, J. "Steroid induced psychosis in systemic lupus erythematosus: a posible role of serum albumin level". *Ann Rheum Dis*, 2002; n. 61: pp. 562-563.
107. Lewis, G.P.; Jusko, W.J.; Burke, C.W.; Graves, L. "Prednisone side-effects and serum protein levels". *The Lancet*, 1971; n. 42: pp. 778-780.
108. Arrojo, M.; Pérez- Rodríguez, M.M.; Mota, M.; Moreira, R.; Baca-García, E. "Psychiatric presentation of Hashimoto's encephalopathy". *Psychosomatic Medicine*, 2007; n. 69: pp. 200-201.
109. Brain, L.; Jellinek, E.H., Ball, K. "Hashimoto's disease and encephalopathy". *The Lancet*, 1966; n.2: pp. 512-514.
110. Carlsson, A. "The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia". *Neuropsychopharmacology*, 1988; n.1: pp. 179-188.
111. Sato, M.; Numachi, Y.; Hamamura, T. "Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin*, 1992; n.18: pp. 115-122.

112. Garver, D.L.; Steinberg, J.L. "Etiology heterogeneity of the psychoses: is there a dopamine psychosis?" *Neuropsychopharmacology*, 1993; n.14: pp. 191-201.
113. Cravch, K.A.; Sibley, D.R.; Gejman, P.V. "Functional analysis of the human D2 dopamine receptor variants". *J Biol Chemistry*, 1996; n. 2: pp. 26013-26017.
114. Morimoto, K.; Miyatake, R.; Nakamura, M.; Suwaki, H. "Delusional disorder: molecular genetic evidence for dopamine psychosis". *Neuropsychopharmacology*, 2002; n. 26: pp. 794-801.
115. Wei, J.; Ramchand, C.N.; Hemmings, G. "Possible association of catecholamine turnover with polymorphic TCAT repeat in the first intron of the human tyrosine hydroxylase (TH) gene". *Life Sci*, 1997; n. 61: pp. 1341-1347.
116. Overall and Gorham (eds. En 1980): "Brief Psychiatric Rating Scale (B.P.R.S.)". En: Instrumentos de evaluación para los trastornos esquizofrénicos" de Kaplan, H.; Sadock, B. "Comprehensive textbook of Psychiatry". (8ª Ed.) Ed. Panamericana. Madrid, 2001.
117. Ottong, S.E.; Garver, D.L. "A bimodal distribution of plasma HVA/MHPG in the psychoses". *Psychiatry Research*, 1997; n. 69: pp. 97-103.
118. Davidson, M.; Davis, K.L. "A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenia patients and normal controls". *Arch Gen Psych*, 1988; n. 45: pp. 561-563.
119. Nagaoka, S.; Iwamaoto, N.; Arai, H. "First episode neuroleptic-free schizophrenics: concentrations of monoamines and their metabolites in plasma and their correlations with clinical responses to haloperidol treatment." *Biol Psychiatry*, 1997; n. 41: pp. 857-864.
120. Thibaut, F.; Ribeyre, J.M.; Dourmap, N.; Menard, J.F. "Plasma 3- methoxy-4- hydroxyphenylglycol and homovanillic acid measurements in deficit and non-deficit forms of schizophrenia". *Biol Psychiatry*, 1998; n. 43: pp. 24-30.



121. Serretti, A.; Lattuada, E.; Lorenzi, C.; Lilli R.; Smeraldi, E. "Dopamine receptor D2 Ser/Cys 311 variant is associated with delusion and disorganization symptomatology in major psychoses". *Molecular Psychiatry*, 2000; n.5: pp. 270-274.
122. Arinami, T.; Itokawa, M.; Aoki, J.; Shibuya, H.; Ookubo, Y.; Iwawaki, A. "Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia". *The Lancet*, 1994; n. 343: pp. 703-704.
123. Arinami, T. et al. "Further association study on dopamine D2 receptor variant Ser311Cys in schizophrenia and affective disorders". *Am J Med Gen*, 1996; n.67: pp. 133-138.
124. Jonsson, E.; Sedwall, G.; Brene, S.; Gustavsson, J.P.; Geijer, T.; Terenius, L. "Dopamine related genes and their relationships to monoamine metabolites in CSF". *Biol Psychiatry*, 1996; n.40: pp. 1032-1043.
125. Serretti, A.; Macciardi, F.; Catalano, M; Bellodi, L.; Smeraldi, E. "Genetic variants of dopamine receptor D4 and psychopathology". *Schizophrenia Bulletin*, 1999; n. 25(3): pp. 609-614.
126. Debnath, M.; Bera, N.; Nayak, C.; Chandhuri, T. "Genetic associations between delusional disorder and paranoid schizophrenia: a novel etiologic approach". *Can J Psychiatry*, 2006; n.51: pp. 342-349.
127. Svejgaard, A.; Jersild, C.; Nielsen, L.S.; Bodmer, W.F. "HLA antigens and disease: statistical and genetical considerations". *Tissue Antigens*, 1974; n. 4: pp. 95-105.
128. Cazzullo, C.L.; Smeraldi, E.; Penati, G. "The leukocyte antigenic system HLA as possible genetic marker of schizophrenia". *British Journal of Psychiatry*, 1974; n. 125: pp. 612-615.
129. Mc Guffin, P. "Is schizophrenia and HLA an associated disease?" *Psychol Med*, 1979; n. 9: pp. 721-728.

130. Wilke, I.; Arolt, V.; Rothermundt, M.; Weitzsch, C.; Hornberg, M.; Kirschner, H. "Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients". *Eur Arch Clin Neurosci*, 1996; n. 246: pp. 279-284.
131. Wright, P.; Nimgaonkar, V.L.; Donaldson, P.T.; Murray, R.M. "Schizophrenia and HLA: a review". *Schizophrenia Research*, 2001; n.47: pp. 1-12.
132. Debnath, M.; Das, S.; Bera, N.; Nayak, C., Chaudhuri, T. "A study of HLA-linked genes in a monosymptomatic psychotic disorder in an Indian Bengali population". *Canadian Journal of Psychiatry*, 2005; Vol. 50, n. 6: pp. 269-274.
133. Retterstol, N.; Opjordsmoen, S. "Fatherhood impending or newly established, precipitating delusional disorders: long term course and outcome". *Psychopathology*, 1991; n. 24: pp. 232-234.
134. Klein, H.R.; Horwitz, W.A. "Psychosexual factors in the paranoid phenomenon". *Am J of Psychiatry*, 1949; n. 183: pp. 697-701.
135. Garfield, D.; Harvens, L. "Paranoid phenomena and pathological narcissism". *Am J of Psychotherapy*, 1991; n. 145: pp. 160-164.
136. Rudden, M.; Sweeney, J.; Frances, A. "Diagnosis and clinical course of erotomanic and other delusional patients". *Am J Psychiatry*, 1990; n. 147: pp. 625-627.
137. Cameron, N. "The paranoid pseudocommunity". *Am J of Sociology*, 1943; n. 49: pp. 32-38.
138. Lacan, J. "De la psicosis paranoica y sus relaciones con la personalidad". Siglo XXI Editores. México D.F., 2001 (7ªEd.)
139. Lacan, J. "Structure des psychoses paranoïaques". *Semaine des Hopitaux de Paris*. Juillet 1931.

140. Kant, P. "Zür Strukturanalyse der klimakterischen Psychosen". *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1926.
141. Shapiro, D. "Autonomy and rigid character". Basic Books, Eds. (1<sup>a</sup> Ed.) New York, 1981.
142. Millon, T. "Disorders of personality: DSM-III. Axis II." Wiley Ed. New York, 1980.
143. Schneider, K. "Psychopathic personalities" (9<sup>th</sup> Ed.). Cassell Eds. London, 1950.
144. Sheldon, W.H. "The varieties of human physique: an introduction to constitutional psychology". Ed. Harper. New York, 1940.
145. Shapiro, D. "Neurotic styles". Basic Books Ed. New York, 1965.
146. Kernberg, O.F. "Borderline conditions and pathological narcissism". Eds. Jason Aronson. New York, 1975.
147. Kernberg, O.F. "Paranoid regression, sadistic control and dishonesty in the transference". Unpublished manuscript. New York, 1982.
148. Blum, H. "Object inconstancy and paranoid conspiracy". *J of Am Psychoanalytic Association*, n. 29: pp. 789-813.
149. Mahler, M.S. "On the current status of the infantile neurosis". En: *The selected papers of Margaret S. Mahler*, Vol. 2: pp. 189-194. Jason Aronson Ed. New York, 1975.
150. Akhtar, S. "Paranoid personality disorder: a synthesis of developmental, dynamic and descriptive features". *Am J Psychotherapy*, 1987; n. 41; pp. 499-518.
151. Stone, M.H. "Etiology of paranoid personality disorder: psychobiological factors contributing to an underlying irritability". En: Paris, J. (Ed.) "PPD and BPD: Etiology and treatment" (pp. 87-101). American Psychiatric Press. Washington DC, 1993.

152. Benjamin, L.S. "Interpersonal relationship and treatment of personality disorders". Guilford Ed. New York, 1993.
153. Beck, A.T., Freeman, A. "Cognitive therapy of personality disorders". Guilford Ed. New York, 1990.
154. Millon, T. "Modern psychopathology: a biosocial approach to maladaptive learning and functioning". Saunders Eds. Philadelphia, 1969.
155. Millon, T. "Personality prototypes and their diagnostic criteria". En: Millon, T., Klerman, G.L. "Contemporary directions in psychopathology: towards the DSM-IV". Guilford Eds. New York, 1986.
156. Millon, T. "A theoretical derivation of pathological personalities". En: Millon, T., Klerman, G.L. (eds.) "Contemporary directions in psychopathology: towards the DSM-IV". Guilford Eds. New York, 1986.
157. Millon, T., Weiss, L.; Millon, C.; Davis, R. "MIPS: Millon's Index of Personality styles manual". The Psychological Corporation Eds. San Antonio, TX. June 1994.
158. Margariti, M.; Kontaxakis, V. "Approaching delusional misidentifications syndromes as a disorder of the sense of uniqueness". *Psychopathology*, 2006; 39: pp. 261-268.
159. Alexander, M.P.; Stuss, D.T.; Benson, D.F. "Capgras syndrome: a reduplicative phenomenon". *Neurology*, 1979; 29: pp. 234-239.
160. Pauli, W. "Quantum theory". En: "Handbuch der Physik", vol. 23. Springer Eds. Berlin, 1926.
161. Young, A.; Reid, I.; Wright, S.; Helawell, D. "Face processing impairments and the Capgras delusion". *British Journal of Psychiatry*, 1993; 162: pp. 695-698.

162. Phillips, M.L.; David, A.S. "Facial processing in schizophrenia and delusional misidentification: cognitive neuropsychiatric approaches". *Schizophrenia Research*, 1995; 17: pp. 109-114.
163. Ellis, H.D.; Lewis, M.B. "Capgras delusion: a window on face recognition". *Trends of Cognitive Science*, 2001; 5: pp. 149-156.
164. Bruce, V.; Young, A. "Understanding face recognition". *British Journal of Psychology*, 1986; 77: pp. 305-327.
165. Hudson, A.J.; Grace, G.M. "Misidentification syndromes related to face specific area in the fusiform gyrus". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000; 69: 645-648.
166. Cutting, J. "Delusional misidentification and the role of right hemisphere in the appreciation of identity". *British Journal of Psychiatry*, 1991; 159 (suppl. 14):70-75.
167. Weinstein, E.A.; Burnham, D.L. "Reduplication and the syndrome of Capgras". *Psychiatry*, 1991; 54: pp. 78-88.
168. Pick, A. "Clinical studies III: On reduplicative paramnesia". *Brain*, 1903; 26: pp. 260-267.
169. Burns, A. "The oldest patient with Capgras syndrome?" *British Journal of Psychiatry*, 1985; 147: 719-720.
170. Staton, R.D. et al. "Reduplicative paramnesia: a disconnection syndrome of memory". *Cortex*, 1982; 18: 23-26.
171. Capgras, J.; Reboul-Lachaux, J. "L'illusion des sosies dans un délire systematize chronique". *Bulletin de la Société Clinique des Médecine Mentale*, 1923; 2: pp. 6-16.
172. Luauté, J.P.; Bidault, E. "Capgras syndrome: agnosia of identification and delusion of reduplication". *Psychopathology*, 2003; 27, 186-193.

173. Patterson, M.B.; Mack, J.L. "Neuropsychological analysis of a case of reduplicative paramnesia". *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1985; 7: 111-121.
174. Berson, R.J. "Capgras syndrome". *American Journal of Psychiatry*, 1983; 140: pp. 969-978.
175. Christodoulou, G.N. "The syndrome of Capgras". *British Journal of Psychiatry*, 1977; 130: 556-564.
176. Stern, K.; MacNaughton, D. "Capgras syndrome: a peculiar illusionary phenomenon considered with special reference to the Roscharch Test findings". *Psychiatric Quarterly*, 1945; 19: 139-163.
177. Fleminger, S. et al. "Delusional misidentification: an exemplary symptom illustrating an interaction between organic brain disease and psychological processes". *Psychopathology*, 1994; 27: 161-167.
178. Capgras, J.; Carrette, P. "L'illusion des sosies et le complex d' Oedipe". *Annales Société Medical- Psychologique*, 1924; 82: 48-68.
179. Barton, J.L.; Barton, E.S. "Misidentification syndromes and sexuality". *Bibliotheca Psychiatrica*, 1986; 164: 105-120.
180. Silva, J.A., Leong, G.B. "The Capgras syndrome in paranoid schizophrenia". *Psychopathology*, 1992; 25: 147-153.
181. F rstl, H. "Capgras delusion: an example of coalescent psychodynamic and organic factors". *Comprehensive Psychiatry*, 1990; 31: 447-449.
182. Bentall, R.D.; Kinderman, P.; Kaney, S. "The self, attributional processes and abnormal beliefs: towards a model of persecutory delusions". *Behav Res Therapy*, 1994; 32: 331-341.
183. Krabbendam, L.; Van Os, J. "Affective processes in the onset and persistence of psychoses". *Eur Arch Psy Clin Neurosci*, 2005; 205: 185-189.

184. Boyce, P.; Parker, G.; Barnett, B.; Cooney, M.; Smith, F. "Personality as a vulnerability factor to depression". *British Journal of Psychiatry*, 1991; 159: 106-114.
185. Freeman, D.; Garety, P.A.; Philips, M.L. "An examination of hypervigilance for external threats in individuals with generalized anxiety disorder and individuals with persecutory delusions using visual scan paths". *QJ Exp Psychol*, 2000; 53: pp. 549-567.
186. Kinderman, P.; Bentall, R.P. "Casual attributions in paranoia and depression: internal, personal and situational attributions for negative events". *J Abnorm Psychol*, 1997; 106: 341-345.
187. Alford, B.A.; Beck, A.T. "Cognitive therapy of delusional beliefs". *Behav Res Therap*, 1994; 32: 369-380.
188. Silverstone, P.H. "Low self-esteem in different psychiatric conditions". *Br J Clin Psychol*, 1991; 30 (2): 185-188.
189. Krabbendam, L.; Janssen, I.; Bak, M.; Bijl, R.V.; De Graaf, R.; Van Os, J. "Neuroticism and low self-esteem as risk-factors for psychosis". *Soc Psychiatr Epidemiol*, 2002; 37: 1-6.
190. Kernis, M.H. "The role of stability and level of self- esteem in psychosocial functioning". En: Baumeister, R.F. (Ed.) "Self-esteem: the puzzle of low self-regard", pp. 167-182. *Plenum Press Editions*. New York, 1993.
191. Thewissen, V.; Myin- Germeys, I.; Bentall, R.; De Graaf, R.; Vollebergh, W.; Van Os, J. "Instability in self- esteem and paranoia in a general population sample". *Soc Psychiatr Epidemiol*, 2007; 42: 1-5.
192. Bentall, R.P.; Corcoran, R.; Howard, R.; Blackwood, N.; Kinderman, P. "Persecutory delusions: a review and theoretical integration". *Clin Psychol Rev*, 2001; 21: 1143-1192.
193. Fenigstein, A. "Paranoid thought and schematic processing". *Journal of Social and Clinical Psychology*, 1997; 16: 77-94.

194. Bentall, R.P. "Social cognition and delusional beliefs". En: Corrigan, P.W.; Penn, D.L. (Eds.) "Social cognition in schizophrenia". *American Psychiatric Press*. Washington DC, 1994.
195. Combs, D.R.; Michael, C.O.; Penn, D.L. "Paranoia and emotion perception across the continuum". *Br J Clin Psychol*, 2006; 45: 19-31.
196. Vallejo Ruiloba, J. et al. "Introducción a la Psicopatología y a la Psiquiatría" (4ª Ed.) Ediciones Masson, S.A. Barcelona, 1998.
197. Rudden, M.; Sweeney, J.; Frances, A. "Diagnosis and clinical course of erotomania and other delusions". *Am J Psychiatry*, 1990; 147(5): 625-8.
198. Hemsley, D.R.; Garetz, P.A. "The formation and maintenance of delusions: a Bayesian analysis". *Br J of Psychiatry*, 1986; 149: 51-56.
199. Areti, S.; Meth, J.M. "Rare, unclassifiable, collective and exotic psychiatric syndromes". En: "*American Handbook of Psychiatry*", vol. 1. pp. 685- 686. Basic Books Eds. New York, 1959.
200. Guiraud, P. "Délire systematize d' inversion sexuelle", pp. 128-132. A.M.P. Éditions. Paris, 1922.
201. Vallejo- Nájera, J.A. "Locos egregios", p. 236. Editorial Planeta, S.A. Barcelona, 1987 (24ª Ed.)
202. Langa, W.C. "The mind of Adolf Hitler", p. 246. Basic Books Eds. New York, 1972.
203. Guimón Ugartechea, J. "Neurosis de renta". En: Delgado Bueno, J.; Esbee, E.; Rodríguez, F.; González de Rivera, J.L. (eds.) "Psiquiatría Legal y Forense", pp. 1295- 1323. Ed. Colex Mediterránea. Barcelona, 1994.
204. Calli, L.C.; Terra, J.R. "Síndrome de De Clérambault: uma revisão bibliográfica". *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2005; vol. 27, núm. 2: 137-147



205. Signer, S.F. "Les Psychoses Passionnelles reconsidered: a review of de Clérambault's cases and syndrome with respect to mood disorders". *J Psychiatr Neurosci*, 1991; vol. 16; num. 2: 81-90.
206. Munro, A. "Delusional (paranoid) disorders: etiologic and taxonomic considerations. A possible relationship between delusional and affective disorders". *Can J Psychiatry*, 1988; 33: 175-178.
207. Hollender, M.H.; Callahan, A.S. "Erotomania or De Clérambault Syndrome". *Arch Gen Psychiatry*, 1975; 32: 1574- 1576.
208. Seeman, M.V. "Delusional loving". *Arch Gen Psychiatry*, 1978; 35: 1265- 1267
209. Refsum, H.E.; Zivanovic, S.; Astrup, C. "Paranoiac psychosis: a follow-up". *Neuropsychobiology*, 1983; 10: 75- 82.
210. Retterstol, N. "Erotic self- reference psychosis in old maids". *Acta Psychiatr Scand*, 1967; 43: 343- 359.
211. Rudden, M.; Sweeney, J.; Frances, A.; Gilmore, M. "A comparison of delusional disorders". *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1575- 1578.
212. Mercan, S.; Altunay, I.K.; Taskintuna, N.; Ogutcen, O.; Kayaoglu, S. "Atypical antipsychotic drugs in the treatment of delusional parasitosis". *Int J of Psychiatry in Medicine*, 2007; vol. 37 (1): 29-37.
213. Gould, W.M., Gragg, T.M. "Delusions of parasitosis. An approach to the problem". *Archives of Dermatology*, 1976; 112(12): 1745- 1748.
214. Slaughter, J.; Zanol, K.; Rezvani, H.; Flax, J. "Psychogenic parasitosis: a case series and literature review". *Psychosomatics*, 1998; 39 (6): 491- 500.
215. Ekbohm, K.A. "Der präsensile dermatozoenwahn". *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, 1938; 13: 227- 259.
216. Wilson, J.; Miller, H. "Delusions of parasitosis". *Archives of Dermatology and Syphilology*, 1946; 54: 39- 56.

217. Bers, N.; Conrad, K. "Die chroniche tactile halluzinose". *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1954; 22: 254- 270.
218. Berrios, G.E. "Tactile hallucinations: conceptual and historical aspects". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982; 45: 285- 293.
219. Riding, J.; Munro, A. "Pimozide in the treatment of monosymptomatic hypochondrial psychosis". *Acta Psychiatr Scandinavica*, 1975; 52: 23- 30.
220. Skott, A. "Delusions of infestation: reports from the Psychiatric Research Center no. 13, St. Jorgen´s Hospital, Goteborg, Sweden". University of Goteborg Eds., 1978.
221. Lyell, A. "Delusions of parasitosis". *Br J Dermatol*, 1983; 108: 485- 499.
222. Reilly, T.; Batchelor, D. "The presentation and treatment of delusional parasitosis: a dermatological perspective". *Int Clin Psychopharmacol*, 1986; 1: 340-353
223. Musalek, M.; Kutzer, E. "The frequency of shared delusions in delusions of infestation". *Psychiatry and Neurological Sciences*, 1990; 239: 263-266.
224. Munro, A. "Excellent response of pathologic jealousy to pimozide". *Canadian Medical Association Journal*, 1984;131: 852-853.
225. Munro, A.; Mok, H. "An overview of treatment in paranoia /delusional disorder". *Can J Psychiatry*, 1995; 40: 616- 622.
226. Stahl, S.M. "Psicofarmacología esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas" (2ª Ed.). *Ariel Neurociencia* (Edición en español). Barcelona, 2002.
227. Azanza, J.M. "Guía de Farmacología del Sistema Nervioso Central" (6ª Ed.). Clínica Universitaria de Navarra- Pfizer, Inc. Madrid, 2006.
228. Munro, A. "Diagnosis and treatment of paranoid disorders". *Perspect Psychiatry*, 1982; 1: 1-5.

229. Marder, S.R. "Limitations of dopamine- D2 antagonists and the search for novel antipsychotic strategies". *Neuropsychopharmacology*, 1999; 21 (Suppl. 6):117-119.
230. Delay, J.; Deniker, P.; Harl, J.M. "Therapeutic use in Psychiatry of phenothiazine of central elective action". *Ann Med Psychol*, 1952; 110: 112-117.
231. Hillert, A.; Maier, W., Wetzel, H.; Benkert, O. "Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome- a functional approach". *Pharmacopsychiatry*, 1992; 25: 213-217.
232. Gaebel, W.; Riesbeck, M.; Janssen, B.; Schneider, F.; Held, T.; Mecklenburg, H.; Sass, H. "Atypical and typical neuroleptics in acute schizophrenia and related delusional disorders: drug choice, switching and outcome under naturalistic treatment conditions". *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2003; 253: 175- 184.
233. Buckley, P.; Sajatovic, M.; Meltzer, H. "Treatment of delusional disorders with clozapine". *American Journal of Psychiatry*, 1994; 151 (9): 1394.
234. Jeong, C.Y.; Conley, R. "Delusional disorder with delusions of parasitosis and jealousy after stroke: treatment with quetiapine and sertraline". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2005; 25 (6): 615-616.
235. Stolleberger, C.; Huber, J.O. "Antipsychotic drugs and QT prolongation". *The Psychiatric Quarterly*, 2003; 74(3): 291- 306.
236. Manschreck, T.C.; Khan, N.L. "Recent advances in the treatment of delusional disorder". *Canadian Journal of Psychiatry*, 2006; 51 (2): 114-119.
237. Beck, A.; Freeman, D.; Garety, P.A.; Kuipers, E. "A cognitive model of persecutory delusions". *Br J Clin Psychol* 2002; 41 (4): 331- 347.

238. Kingdon, D.G.; Turkington, D. "The use of Cognitive Behavior Therapy with a normalizing rationale in schizophrenia". *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1991; 179: 207- 211.
239. Moorhead, S.; Turkington, D. "The CBT of delusional disorder: the relationship between schema vulnerability and psychotic content". *British Journal of Medical Psychology*, 2001; 74: 419- 430.
240. Kemp, R.; Hayward, P.; Applewhite, G.; Everitt, P.; David, A. "Compliance therapy in psychotic patients: randomized control trial". *British Medical Journal*, 1996; 312: 345-349.
241. Hamilton, M. "Fish's outline of Psychiatry" (3<sup>rd</sup> Ed.). John Wright Editions. Bristol, UK, 1978.
242. Bentall, R.P. "From cognitive studies of psychosis to cognitive-behaviour therapy for psychotic symptoms". En: Haddock, G. & Slade, P. (Eds.): *Cognitive- behavioural interventions with psychotic disorders*. Routledge Eds. London, 1996.
243. Buchanan, A.; Reed, A.; Wessely, S.; Garety, P.; Taylor, P. "Acting on delusions II: The phenomenological correlates of acting on delusions". *British Journal of Psychiatry*, 1993; 163: 77-81.
244. Asberg, M.; Montgomery, S.; Perris, C.; Schalling, D.; Sedvall, G. "A comprehensive psychopathological rating scale". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1978; 271 (Suppl.): 5-27.
245. Schmidt, N.B.; Joiner, T.E.; Young, J.E. "SQ: the Schema Questionnaire. Investigation of psychometric properties and the hierarchical structure of a measure of maladaptive schemas". *Cognitive Therapy and Research*, 1995; 19: 295-321.

246. Sensky, T.; Turkington, D.; Kingdon, D.; Scott, J.L.; Siddle, R.; Barnes, T.R.E. "A randomized controlled trial of cognitive- behavioural therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication". *Archives of General Psychiatry*, 2000; 57: 165-172.
247. Strauss, J.S. "Hallucinations and delusions as points on continua function: Rating scale evidence." *Archives of General Psychiatry*, 1969; 31: 581- 586.
248. Garety, P.A.; Hemsley, D.R. "Delusions: investigations into the psychology of delusional reasoning". Oxford University Press, 1994.
249. Bentall, R.P.; Kinderman, P.; Kaney, S. "The self- attributional processes and abnormal beliefs: towards a model of persecutory delusions". *Behav Res Ther*, 1994; 32(3): 331- 341.
250. Garety, P.; Kuipers, E.; Fowler, D. "Cognitive- behavioural therapy for drug- resistant psychosis". *Br J Med Psychol*, 1994; 67: 259- 271.
251. O' Connor, K.; Stip, E.; Péllisier, M.C.; Aardema, F.; Guay, S.; Gaudette, G.; Robillard, S.; Grenier, S.; Careau, Y.; Doucet, P.; Leblanc, V. "Treating delusional disorder: a comparison of cognitive- behavioural therapy and attention placebo control". *Canadian Journal of Psychiatry*, 2007; 52(3): 182- 190.
252. Chadwick, P.D.; Lowe, C.F. "A cognitive approach to measuring and modifying delusions". *Behav Res Ther*, 1994; 32(3): 355-367.
253. Garety, P.; Fowler, D.; Kuipers, E.; Freeman, D.; Dunn, G.; Bebbington, P.E.; Hadley, C.; Jones, S. "The London- East Anglia randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for psychosis II: Predictors of outcome". *British Journal of Psychiatry*, 1997; 171: 420- 426.
254. Sharp, H.M.; Fear, C.F.; Williams, J.G. "Delusional phenomenology- dimensions of change". *Behav Res Ther*, 1996; 34(2): 123-142.

255. Townend, M. "Individual Exposure Therapy for delusional disorder in the elderly: a case study of a 71 year old man". *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 2002; 30: 103-109. Cambridge University Press.
256. Alford, B.A.; Beck, A. "The integrative power of cognitive therapy". Guildford Press. New York, 1991.
257. Marks, I.M. "The Maudsley pocket book of clinical management". Bristol- Wright Editions. London, 1986.
258. Persaud, R.; Marks, I.M. "A pilot study of exposure for auditory hallucinations". *British Journal of Psychiatry*, 1995; 167: 45-50.
259. Freudenreich, O.; Goff, D.C. "Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations" *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2002; 106: 323-330.
260. Friedman, J.; Ault, K.; Powchik, P. "Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenia patients who are partial responders to clozapine". *Biological Psychiatry*, 1997; 42: 522-523.
261. Agelink, MW; Ulrich, H. "Clozapine combined with amisulpride in treatment refractory schizophrenia". *World Journal of Biological Psychiatry*, 2001; 2 (Suppl. 1): 311-312.
262. Marder, S.; Essock, S.; Miller, A.; Buchanan, R.; Casey, D.; Davis, J.; Kane, J.; Lieberman, J.; Weissman, E.; Wirshing, D.; Shon, S. "Physical health monitoring of patients with schizophrenia". *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161: 1334-1349.

- 263.** Shiloh, R.; Aizenberg, D.; Radwan, M.; Schwartz, B.; Modai, I.; Khaikin, M.; Weizman, A. "Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled study." *British Journal of Psychiatry*, 1997; 171: 569-573.
- 264.** Lieberman, J.A.; Stroup, T.S.; McEvoy, J.P.; Schwartz, M.S.; Rosenheck, R.A.; Perkins, D.O.; Keefe, R.S.; Davis, S.M.; Davis, C.E.; Lebowitz, B.D.; Severe, J.; Hsiao, J.K. "Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) in chronic schizophrenia". *New England Journal of Medicine*, 2005; 353 (12): 1209-1223.
- 265.** Bobes, J. (Ed.). "Instrumentos de evaluación para los trastornos esquizofrénicos". Elsevier Ediciones y Universidad de Oviedo. Madrid, 2003.
- 266.** Wessely, S. et al. "Acting on delusions I: Prevalence". *British Journal of Psychiatry*, 1993; 163: 69-76.
- 267.** Derogatis, L. "SCL-90 Scale". NCS Pearson, Inc. Minneapolis, 1977. Adaptación española de J.L. González de Rivera y cols. TEA Ediciones. Madrid, 1988.
- 268.** Songer, D.; Roman, B. "Treatment of somatic delusional disorder with atypical antipsychotic agents". *Am J Psychiatry*, 1996; 153: 578-579.
- 269.** Buckley, P.; Sajatovic, M.; Meltzer, H. "Treatment of delusional disorders with clozapine". *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 1394-1395.
- 270.** Kreinin, A.; Novitski, D.; Weizman, A. "Amisulpride treatment of clozapine- induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized double-blind, placebo-controlled study". *Int J Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 99-103.
- 271.** Ziegenbein, M.; Sieberer, M.; Kuenzel, H.E. "Augmentation of clozapine with amisulpride in patients with treatment- resistant schizophrenia: an open clinical study". *Germ J Psychiatry*, 2006; 9: 17-21.

272. Munro, J.; Matthiason, P.; Osborne, S. "Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially response to clozapine". *Act Psychiatr Scand*, 2004; 110: 292-298.
273. Zink, M.; Knopf, U.; Henn, F. "Combination of clozapine and amisulpride in treatment resistant schizophrenic psychoses". *Eur J Psychiatr*, 2004; 19: 56-58.



